

Abstract of DE10222103

4,5-Disubstituted 2-(substituted thio)-imidazole derivatives (I) are new. Imidazole derivatives of formula (I) and their optical isomers and salts are new. R1 = H; alkyl (optionally substituted (os) by 1 or 2 of OH or OT or one non-aromatic Het); 2-6C alkenyl; 3-6C cycloalkyl; aryl (os by one or more halo or one ST); -T-NH2, -T-NHT or -T-NT2; aminoaryl (os on N by 1 or 2 T); or aromatic or non-aromatic Het (os by 1-4 T, one or one -T-aryl); T = 1-4C alkyl; Het = 5- or 6-membered heterocycl containing 1 or 2 of O, S and N as heteroatom(s); R2 = (a) alkyl substituted by 1-3 OH, halo, NR5R6 or OT; (b) alkyl substituted by 1-3 COOR5; (c) alkyl substituted by at least one COOR5 and at least one OH; (d) a lactone or lactam group of formula (A); (e) alkyl substituted by phthalimido or succinimido; (f) -(CH2)n-CO-R7; (g) -(CH2)n-CO-CH2-COR7; (h) -CH(COR7)-COR7; (i) -(CH2)n-CO-CH(OH)-R7, -(CH2)n-CH(OH)-CO-R7, -(CH2)n-CO-CH2-CH(OH)-R7 or -(CH2)n-CH(OH)-CH2-CO-R7; (j) -(CH2)n-CO-CH2-COOR5, -CH(COR7)-COOR5 or -(CH2)n-CO-COOR5; (k) -(CH2)n-CO-NR8R9 (os by 1 or 2 of OH or alkyl); (l) -(CH2)n-CO-NR10-CONR8R9; or (m) 2-6C alkenyl substituted by 1 or 2 COOR5; R5 = H, alkyl, -T-Ph or Ph; R6 = H or alkyl; m = 1 or 2; X = O or NR6; R7 = 1-3C alkyl, Ph, CH2Ph or phenethyl; n = 1-3; R8, R9 = H, alkyl (os by 1-3 OH or by one COOH), Ph or CH2Ph; or NR8R9 = saturated Het; R10 = H or alkyl; one of R3, R4 = alkyl or aromatic Het (os by 1 or 2 of alkyl, NH2, NHT, NT2, phenyl-1-4C alkylamino or R12CONR12-) and the other = alkyl or aryl (os by halo), provided that R3 and R4 are not both alkyl; R11 = T, Ph (os by 1 or 2 of T, OT and halo) or 3-6C cycloalkyl; R12 = H, T or CH2Ph; Provided alkyl moieties have 1-6C unless specified otherwise.

BEST AVAILABLE COPY



⑪ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 102 22 103 A 1**

⑤ Int. Cl.⁷:
C 07 D 401/04
A 61 K 31/4439

⑲ Aktenzeichen: 102 22 103.0
⑳ Anmeldetag: 17. 5. 2002
㉑ Offenlegungstag: 27. 11. 2003

DE 102 22 103 A 1

⑦① Anmelder:
Merckle GmbH Chem.-pharm. Fabrik, 89079 Ulm,
DE

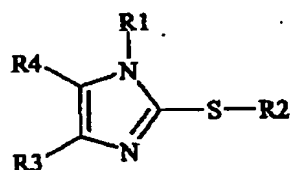
⑦② Vertreter:
Reitstötter, Kinzebach & Partner (GbR), 81679
München

⑦③ Erfinder:
Läuter, Stefan, Prof. Dr., 89143 Blaubeuren, DE;
Striegel, Hans-Günter, Dr., 89134 Blaustein, DE;
Albrecht, Wolfgang, Dr., 89075 Ulm, DE; Tollmann,
Karola, Dr., 65611 Brechen, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

⑤④ 2-Thio-substituierte Imidazolderivate und ihre Verwendung in der Pharmazie

⑤⑦ Die Erfindung betrifft 2-Thio-substituierte Imidazolderivate der Formel I



worin die Reste R₁, R₂, R₃ und R₄ die in der Beschreibung angegebene Bedeutung besitzen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen eine Immunmodulierende und/oder die Cytokinfreisetzung hemmende Wirkung und sind daher geeignet zur Behandlung von Erkrankungen, die mit einer Störung des Immunsystems im Zusammenhang stehen.

DE 102 22 103 A 1

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft 2-Thio-substituierte Imidazolderivate mit immunmodulierender und die Cytokinfreisetzung hemmender Wirkung, pharmazeutische Mittel, welche diese Verbindungen enthalten, und ihre Verwendung in der Pharmazie.

[0002] Pharmakologisch wirksame Imidazolverbindungen mit antiinflammatorischer Aktivität sind bereits bekannt. So wurden unter anderem Verbindungen mit 4,5-Di(hetero)arylimidazol-Elementen näher untersucht und verschiedene pharmazeutische Wirkungen davon beschrieben. Es sind auch Verbindungen bekannt, die an der 2-Position eine Substitution aufweisen. Das US-Patent 4,585,771 offenbart 4,5-Diphenylimidazolderivate, die an der 2-Position mit einem Pyrrolyl-, Indolyl-, Imidazolyl- oder Thiazolylrest substituiert sind und eine antiinflammatorische und antiallergische Aktivität besitzen. Die US-Patente 4,528,298 und 4,402,960 beschreiben 4,5-Di(hetero)arylimidazolderivate, die an der 2-Position über eine Thio-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe mit einem Phenyl-, Pyridyl-, N-Oxypyridyl-, Pyrimidyl-, Thiazolyl- oder Thienylrest substituiert sind, und eine antiinflammatorische und antiallergische Aktivität besitzen. Die US-Patente 4,461,770 und 4,584,310 beschreiben 4-(5-Aryl)-5-(4-heteroaryl)-imidazolderivate, die an der 2-Position über eine Thio-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe mit einem substituierten oder nicht-substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoff substituiert sind, und unter anderem eine antiinflammatorische Wirkung haben.

[0003] DE 198 42 833 betrifft 4-Heteroaryl-5-phenylimidazolderivate, die an der 2-Position mit einer Phenylalkylthio-Gruppe substituiert sind. Diese Verbindungen wirken als Entzündungshemmstoffe und Hemmstoffe der Cytokinfreisetzung. Die WO 99/03837 und WO 93/14081 beschreiben 2-substituierte Imidazole, die die Synthese einer Anzahl inflammatorischer Cytokine hemmen. Die in der WO 93/14081 beschriebenen Verbindungen weisen in der 2-Position einen über ein Schwefelatom gebundenen, phosphorhaltigen Substituenten oder einen Aryl- oder Heteroarylsubstituenten auf. Die WO 91/10662 beschreibt Imidazolderivate, welche die Acyl-Coenzyme A:Cholesterol-O-acyltransferase und die Bindung von Thromboxan TxA_2 inhibieren. Die WO 95/00501 beschreibt Imidazolderivate, die als Cyclooxygenaseinhibitoren brauchbar sind. Die in der DE 28 23 197 A beschriebenen Imidazolderivate besitzen antiinflammatorische, antiallergische und immunstimulierende Wirkung.

[0004] J. Med. Chem. 1996, 39, 3927-37 beschreibt Verbindungen mit 5-Lipoxygenase- und Cyclooxygenase-inhibierender Wirkung, wobei 2-(4-Methylsulfinylphenyl)-4-(4-fluorphenyl-5-(pyrid-4-yl)-imidazol auch eine Cytokin-inhibierende Wirkung besitzt.

[0005] Weitere 2-thiosubstituierte Imidazolderivate sind beschrieben in JP 01-040 467, Acta Chim. 1969, 61, 69-77 und J. prakt. Chem. 1972, 314, 785-792.

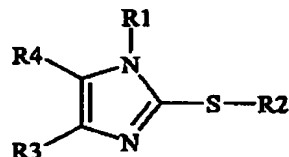
[0006] Es wurde gefunden, dass die bekannten Verbindungen nicht stabil und schwer zu verarbeiten sind oder eine geringe Wirksamkeit aufweisen.

[0007] Trotz der zahlreichen bekannten Verbindungen besteht daher weiterhin ein Bedarf nach Verbindungen mit antiinflammatorischer Wirkung, die die Cytokinfreisetzung hemmen.

[0008] Die Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung solcher Verbindungen.

[0009] Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass bestimmte 2-substituierte Imidazolderivate stabile, leicht zu verarbeitende Verbindungen darstellen, die eine hohe immunmodulierende und/oder die Cytokinfreisetzung hemmende Wirksamkeit aufweisen.

[0010] Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher die 2-thio-substituierten Imidazolderivate der Formel I



worin

R^1 ausgewählt ist unter:

C_1 - C_6 -Alkyl, das gegebenenfalls durch eine oder zwei Hydroxy- oder C_1 - C_4 -Alkoxygruppen, oder einen nicht-aromatischen heterocyclischen Rest mit 5 oder 6 Ringatomen und 1 oder 2 Heteroatomen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter N, O und S, substituiert ist,

C_2 - C_6 -Alkenyl,

C_3 - C_6 -Cycloalkyl,

Aryl, das gegebenenfalls durch ein oder mehrere Halogenatome oder eine C_1 - C_4 -Alkylsulfonylgruppe substituiert ist,

Amino- C_1 - C_4 -alkyl, wobei die Aminogruppe gegebenenfalls durch ein oder zwei C_1 - C_4 -Alkylgruppen substituiert ist,

Aminoaryl, wobei die Aminogruppe gegebenenfalls durch ein oder zwei C_1 - C_4 -Alkylgruppen substituiert ist,

Aryl- C_1 - C_4 -alkyl oder

einem aromatischen oder nicht-aromatischen heterocyclischen Rest mit 5 oder 6 Ringatomen und 1 oder 2 Heteroatomen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter N, O und S, der gegebenenfalls durch 1, 2, 3 oder 4 C_1 - C_4 -Alkylgruppen, eine Aryl- oder Aryl- C_1 - C_4 -alkylgruppe substituiert ist, einer der Reste R^3 und R^4 für C_1 - C_3 -Alkyl oder einen aromatischen heterocyclischen Rest mit 5 oder 6 Ringatomen und 1 oder 2 Heteroatomen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter N, O und S, steht, wobei der aromatische heterocyclische Rest 1 oder 2 Substituenten aufweisen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter C_1 - C_3 -Alkyl, Amino, C_1 - C_4 -Alkylamino, Di- C_1 - C_4 -alkylamino, Phenyl- C_1 - C_4 -alkylamino und $\text{R}^{10}\text{CONR}^{11}$, worin R^{10} für C_1 - C_4 -Alkyl, Phenyl, das einen oder zwei Substituenten aufweisen kann, die unabhängig voneinander unter C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy und Halogen ausgewählt sind,

oder C_3 - C_6 -Cycloalkyl steht und R^{11} für H, C_1 - C_4 -Alkyl oder Benzyl steht, und der zweite der Reste R^3 und R^4 für C_1 - C_6 -Alkyl oder Aryl steht, das gegebenenfalls durch ein Halogenatom oder C_1 - C_4 -Alkoxy substituiert ist, wobei nur einer der Reste R^3 und R^4 für C_1 - C_6 -Alkyl stehen kann,

R² ausgewählt ist unter:

a) C₁-C₆-Alkyl, das mit 1, 2 oder 3 Hydroxylgruppen, Halogenatomen, NR⁵R⁶ oder C₁-C₄-Alkylgruppen substituiert ist, wobei R⁵ für H, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl-C₁-C₆-alkyl oder Phenyl steht und R⁶ für H, C₁-C₆-Alkyl steht. Die Hydroxylgruppen und die Alkoxygruppen befinden sich dabei an verschiedenen Kohlenstoffatomen der Alkylgruppe. Vorzugsweise ist die Alkylgruppe mit 2 oder 3 Hydroxylgruppen substituiert, und besonders bevorzugt weist die Alkylgruppe 2 oder 3 Kohlenstoffatome auf. Ein bevorzugtes Beispiel für einen derartigen Rest ist ein Rest der Formel -CH₂-CHOH-CH₂OH.

b) C₁-C₆-Alkyl, das mit 1, 2 oder 3 Resten der Formel -COOR⁵ substituiert ist, wobei R⁵ für H, C₁-C₆-alkyl, Phenyl-C₁-C₄-alkyl oder Phenyl steht. Der Rest -COOR⁵ befindet sich vorzugsweise am endständigen Kohlenstoffatom der Alkylgruppe. Bevorzugte Beispiele für derartige Reste sind:

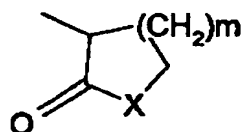
-(CH₂)_n-CH(COOR⁵)₂, wobei n für 0, 1, 2 oder 3 steht,

-(CH₂)_n-COOR⁵, wobei n für 1, 2, 3 oder 4 steht.

c) C₁-C₆-Alkyl, das mit mindestens einem Rest der Formel -COOR⁵ und mindestens einer Hydroxylgruppe substituiert ist, wobei R⁵ für H, C₁-C₆-alkyl, Phenyl-C₁-C₄-alkyl oder Phenyl steht. Vorzugsweise befindet sich der Rest -COOR⁵ an dem Kohlenstoffatom der Alkylgruppe, das an das Schwefelatom gebunden ist und die Hydroxylgruppe am endständigen Kohlenstoffatom der Alkylgruppe.

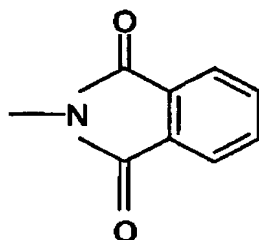
Ein bevorzugter Rest dieser Art ist -CH(COOH)-(CH₂)_n-OH, wobei n für 1, 2 oder 3 steht.

d) Einem Rest der Formel II

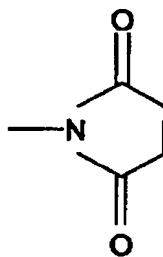


worin X für O oder NR⁶ steht, m für 1 oder 2 steht und R⁶ für H oder C₁-C₆-Alkyl steht.

e) C₁-C₆-alkyl, das mit einem Rest der Formeln III oder IV



III



IV

substituiert ist,

f) Einem Rest der Formel

-(CH₂)_n-CO-R⁷

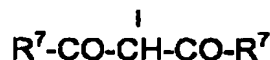
worin R⁷ für C₁-C₃-Alkyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl steht und n für 1, 2 oder 3 steht. Ein bevorzugter Rest dieser Art ist der Acetonylrest -CH₂COCH₃.

g) Einem Rest der Formel

-(CH₂)_n-CO-CH₂-CO-R⁷

worin R⁷ für C₁-C₃-Alkyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl steht und n für 1, 2 oder 3 steht. Ein bevorzugter Rest dieser Formel ist der Rest -CH₂-COCH₂COCH₃.

h) Einem Rest der Formel



worin die Reste R⁷, die gleich oder verschieden sind, für C₁-C₃-Alkyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl stehen. Ein bevorzugter Rest ist -CH(COCH₃)₂.

i) Einem Rest der Formeln

-(CH₂)_n-CO-CHOH-R⁷

-(CH₂)_n-CHOH-CO-R⁷

-(CH₂)_n-CO-CH₂-CHOH-R⁷

-(CH₂)_n-CHOH-CH₂-CO-R⁷

worin R⁷ für C₁-C₃-Alkyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl steht und n für 1, 2 oder 3 steht.

j) Einem Rest der Formeln

-(CH₂)_n-CO-CH₂-COOR⁵

-CH(COR⁷)-COOR⁵

-(CH₂)_n-COCOOR⁵

worin R⁵ für H, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl-C₁-C₄-alkyl oder Phenyl steht, R⁷ für C₁-C₃-Alkyl, Phenyl, Benzyl oder Phe-

nethyl steht und n für 1, 2 oder 3 steht.

Bevorzugte Reste dieser Art sind $-\text{CH}_2\text{COCH}_2\text{COOR}^5$, $-\text{CH}_2\text{COCOOR}^5$ und $-\text{CH}(\text{COCH}_3)\text{COOR}^5$, wobei R^5 für $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ steht.

k) Einem Rest der Formel

$-(\text{CH}_2)_n\text{CONR}^8\text{R}^9$

worin R^8 und R^9 , die gleich oder verschieden sein können, für H, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, das mit einer, zwei oder drei Hydroxylgruppen substituiert ist, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, das mit einer COOH -Gruppe substituiert ist, Phenyl oder Benzyl stehen oder R^8 und R^9 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für einen gesättigten Heterozyklus stehen, der 5 oder 6 Ringatome und ein oder zwei Heteroatome aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter N, O und S und n für 1, 2 oder 3 steht, und der mit einer oder zwei Gruppen substituiert sein kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ und Hydroxy.

Vorzugsweise steht einer der Reste R^8 und R^9 für H, Weiterhin bevorzugt sind Reste der obigen Formel, worin einer der Reste R^8 und R^9 für H steht und der andere für $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, Piperidinyll oder Morpholinyl und insbesondere für $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, das mit 1, 2 oder 3 Hydroxygruppen (an verschiedenen C-Atomen) substituiert ist.

Weitere bevorzugte Gruppen $-(\text{CH}_2)_n\text{CONR}^8\text{R}^9$ sind:

$-(\text{CH}_2)_n\text{CONHCH}_2\text{CHOHCH}_2\text{OH}$

$-(\text{CH}_2)_n\text{CONHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$

$-(\text{CH}_2)_n\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$

$-(\text{CH}_2)_n\text{CONHC}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$

$-(\text{CH}_2)_n\text{CONHC}(\text{CH}_2\text{OH})_3$

wobei n für 1, 2 oder 3 steht.

Wenn R^8 und R^9 zusammen für einen Heterocyclus stehen, handelt es sich vorzugsweise um Morpholino, Piperidino oder Piperidino, das an einem der C-Atome mit einer oder zwei OH-Gruppen substituiert ist.

l) Einem Rest der Formel

$-(\text{CH}_2)_n\text{CONR}^{10}\text{CONR}^8\text{R}^9$

worin R^8 und R^9 die oben unter k) angegebenen Bedeutungen besitzen und R^{10} für H oder $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ steht.

Vorzugsweise stehen R^8 und R^{10} für H und R^9 für H, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, Benzyl oder Phenyl.

m) $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkenyl}$, das mit einer oder zwei Gruppen der Formel $-\text{COOR}^5$ substituiert ist, wobei R^5 für H, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, Phenyl oder Benzyl steht.

Vorzugsweise handelt es sich dabei um einen Rest der Formel

$-(\text{CH}_2)_n\text{CH}=\text{CH}\text{COOR}^5$

worin R^5 für H oder $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ steht und n für 1, 2 oder 3 steht.

[0011] Soweit die erfindungsgemäßen Verbindungen Asymmetriezentren aufweisen, sind Racemate sowie optische Isomere (Enantiomere, Diastereomere) umfasst.

[0012] Der Ausdruck "Alkyl" (auch in Verbindungen mit anderen Gruppen, wie Phenylalkyl, Alkylsulfonyl etc.) umfasst geradkettige und verzweigte Alkylgruppen mit vorzugsweise 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 C-Atomen, wie Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl, n-, i- und t-Butyl, sec-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

[0013] Der Ausdruck "Aryl" umfasst aromatische Ringsysteme wie Phenyl oder Naphthyl.

[0014] Der Ausdruck "Halogen" steht für ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, insbesondere ein Fluor- oder Chloration.

[0015] $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-Cycloalkyl}$ gruppen sind Cyclopropyl, Cyclobutyl und insbesondere Cyclopentyl und Cyclohexyl.

[0016] Nicht-aromatische heterocyclische Reste können gesättigt oder ungesättigt sein. Bevorzugt sind Piperidinyll, Piperazinyll, Pyranlyll, Morpholinyl oder Pyrrolidinyll, wobei der Piperidinyllrest durch 1, 2, 3 oder 4 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ gruppen, insbesondere Methylgruppen, substituiert sein kann.

[0017] Bevorzugte aromatische heterocyclische Reste sind 2-, 3- oder 4-Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolyll, Imidazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Furyll, Thienyl oder Thiazolyl. Der heterocyclische Rest, insbesondere der Pyridylrest, kann wie oben angegeben substituiert sein. Der Pyridylrest ist insbesondere in 2-Position substituiert.

[0018] Phenyl- $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl}$ bedeutet insbesondere Benzyl oder Phenylethyl.

[0019] Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, wobei einer der Reste R^3 und R^4 für $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ oder ein halogensubstituiertes Phenyl steht und der zweite der Reste R^3 und R^4 für $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ oder Pyridyl oder substituiertes Pyridyl steht, jedoch nicht beide Reste für $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ stehen.

[0020] Weiterhin bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, wobei R^3 für halogensubstituiertes, insbesondere 4-substituiertes, Phenyl und R^4 für gegebenenfalls substituiertes Pyridyl, insbesondere 4-Pyridyl oder substituiertes 4-Pyridyl, steht.

[0021] Weiterhin bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin mindestens einer der Reste R^3 und R^4 für $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkoxy}$ -substituiertes, insbesondere 4-substituiertes Phenyl steht.

[0022] Gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsform steht der Rest R^3 in der Formel I für 4-Fluorphenyl und R^4 für 4-Pyridyl oder substituiertes Pyridyl.

[0023] Wenn R^1 für $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ steht, das durch einen nicht-aromatischen heterocyclischen Rest substituiert ist, enthält dieser vorzugsweise mindestens ein Stickstoffatom, wobei die Bindung an die Alkylgruppe bevorzugt über das Stickstoffatom erfolgt.

[0024] Wenn R^1 für einen aromatischen oder nicht-aromatischen heterocyclischen Rest steht, ist dieser bevorzugt über ein Kohlenstoffatom an die Imidazolgruppe gebunden.

[0025] R^1 steht vorzugsweise für $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-Cycloalkyl}$, insbesondere Cyclopropyl, oder einen gesättigten heterocyclischen Rest mit einem oder zwei N-Atomen, insbesondere Piperidinyll oder 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyll. Besonders bevorzugt ist der Piperidinyll- oder 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyllrest in 4-Position an das Stickstoffatom des Imidazols gebunden.

[0026] Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin R^4 für Pyridyl, insbesondere 4-Pyridyl, das durch Amino, C_1 - C_4 -Alkylamino oder $R^{11}COR^{12}$ -, worin R^{11} und R^{12} die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, substituiert ist, R^1 für C_1 - C_3 -Alkyl und R^2 für C_1 - C_3 -Alkyl stehen.

[0027] Die physiologisch verträglichen Salze können im vorliegenden Fall Säureadditions- oder Basenadditionssalze sein. Für Säureadditionssalze werden anorganische Säuren wie Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure eingesetzt oder organische Säuren wie Weinsäure, Citronensäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Ascorbinsäure, Gluconsäure und dergleichen.

[0028] Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt in einem zweistufigen Verfahren. Im ersten Schritt wird zunächst ein substituiertes Imidazol-2-thion ($R^2 = H$) hergestellt. Dieses wird dann im zweiten Schritt so umgesetzt, dass der gewünschte Substituent eingeführt wird.

1) Herstellung des Imidazol-2-thions

[0029] Zur Herstellung des Imidazol-2-thions stehen zwei Verfahrensvarianten zur Verfügung. Die beiden Varianten werden beispielhaft an Verbindungen erläutert, worin R^3 für 4-Fluorphenyl und R^4 für 4-Pyridyl steht. Verbindungen mit anderen Resten R^3 und R^4 können in entsprechender Weise hergestellt werden.

Variante 1

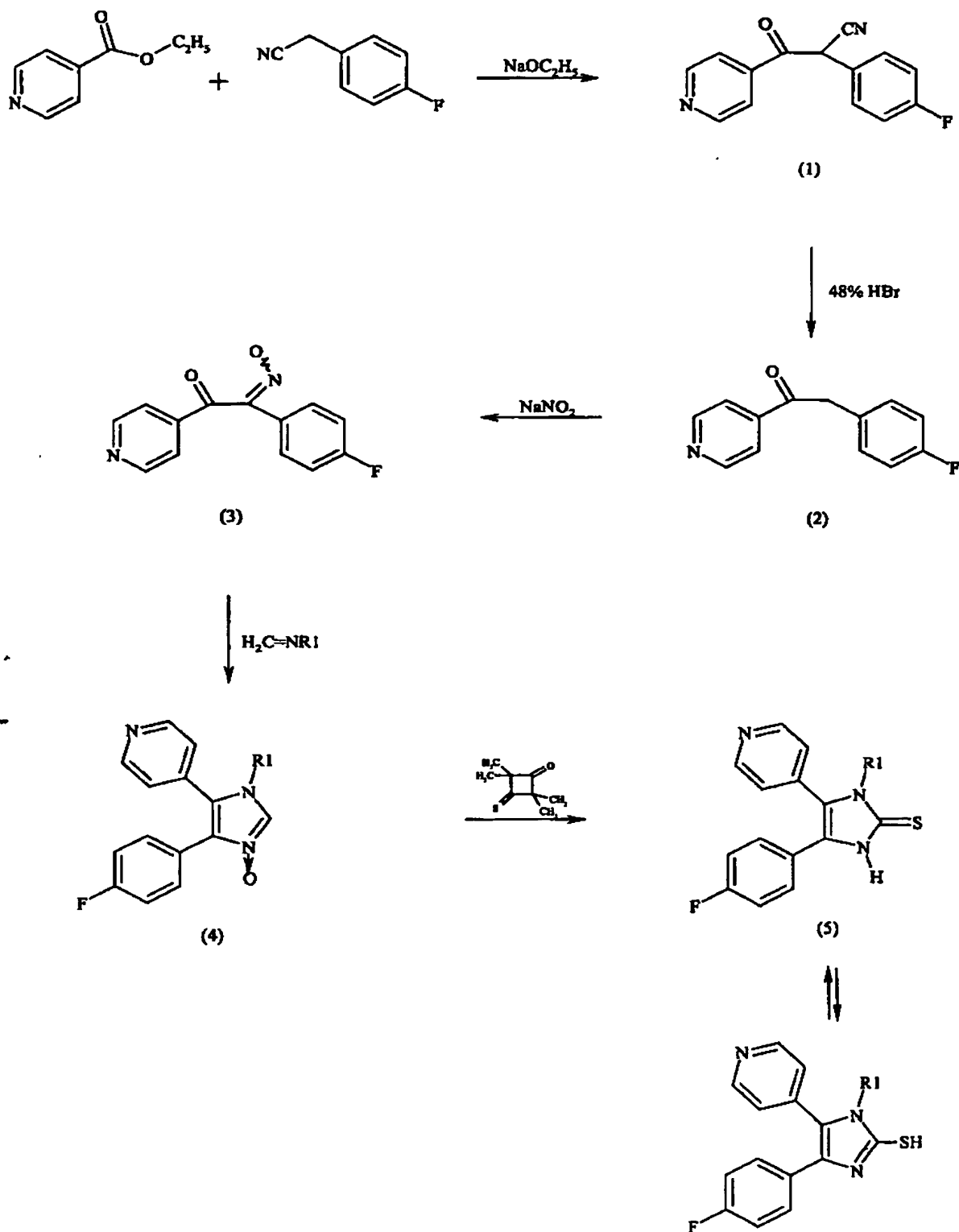
[0030] Die Synthese der substituierten Imidazol-2-thione erfolgt ausgehend von Isonicotinsäureethylester und 4-Fluorphenylacetonitril nach dem Reaktionsablauf nach Schema 1.

[0031] Die Ausgangsstoffe werden in einer Kondensationsreaktion mit Hilfe von metallischen Natrium in einem Alkohol, z. B. Ethanol, zu 2-Cyano-2-(4-fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)-ethanon (Verbindung 1) umgesetzt. Anschließend wird die Cyanogruppe durch Hydrolyse, z. B. mit Bromwasserstoffsäure, und Decarboxylierung entfernt, so dass 2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)-ethanon (Verbindung 2) entsteht. Im nächsten Schritt wird die Verbindung 2 in der 2-Position nitrosiert, z. B. unter Verwendung von Nitriten, wie Natriumnitrit oder Isoamylnitrit. Dabei entsteht die Verbindung der Formel (3), das Oxim 2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoethan.

[0032] Ausgehend von dieser Zwischenverbindung erfolgt durch Umsetzung mit einem Imin der allgemeinen Formel $H_2C=NR_1$, das als 1,3,5-trisubstituiertes Hexahydro-1,3,5-triazin vorliegt, in einem alkoholischen Lösungsmittel, wie Ethanol, und bei erhöhter Temperatur (50–90°C) der Ringschluss zu einem Imidazolderivat der Formel (4), einem substituierten 5-(4-Fluorphenyl)-4-(4-pyridyl)-imidazol-N-oxid, das am Stickstoffatom in 3-Position den Substituenten R_1 trägt. Das Imidazol-N-oxid der Formel (4) wird dann mit 2,2,4,4-Tetramethyl-3-thio-cyclobutanon in einem chlorierten Lösungsmittel zu dem entsprechenden 3-substituierten 5-(4-Fluorphenyl)-4-(4-pyridyl)-imidazol-2-thion (Verbindung 5; Verbindung der Formel I mit $R^2 = H$) umgesetzt.

Schema 1

Syntheseweg der erfindungsgemäßen Thione (Variante 1)



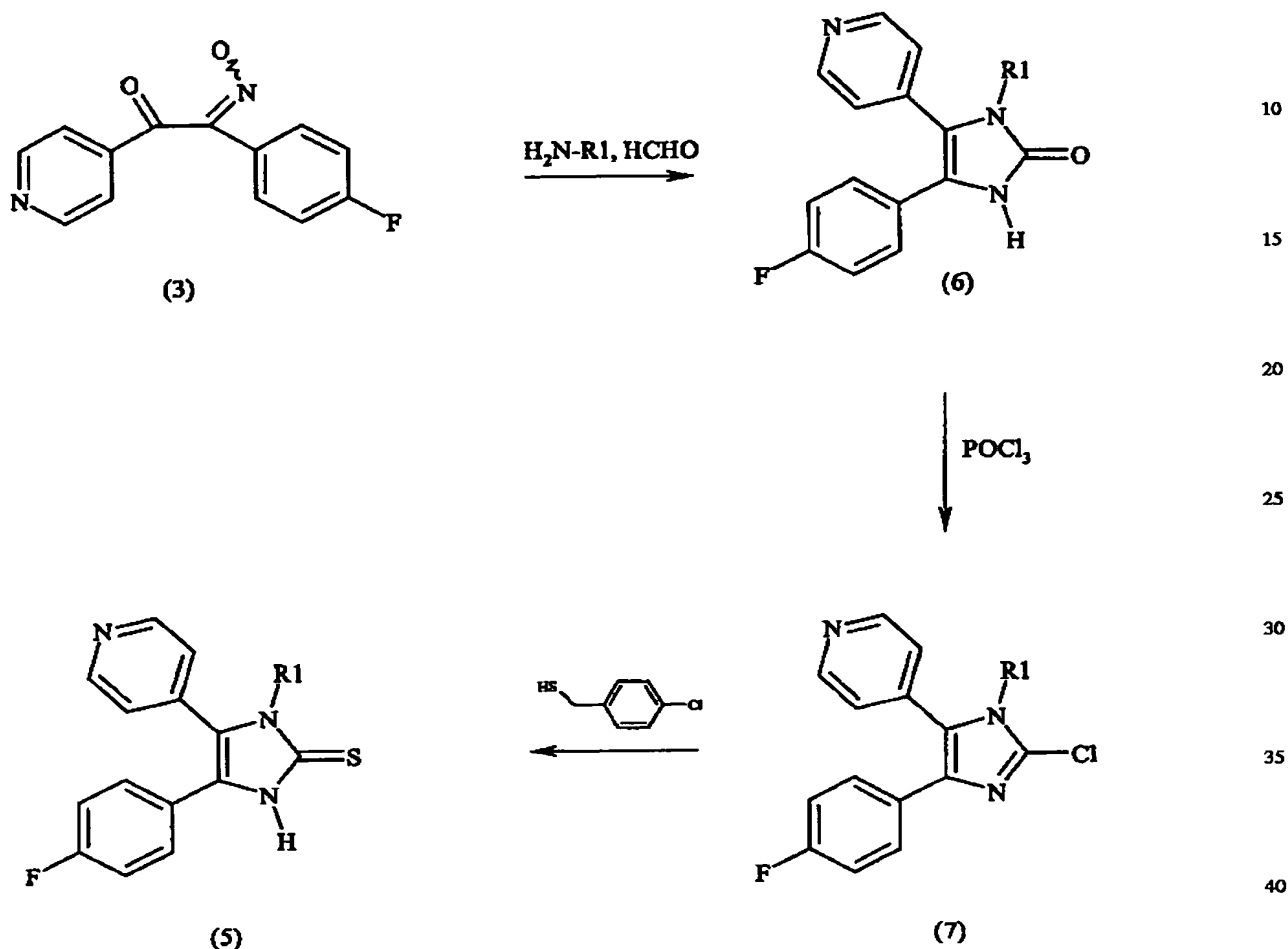
Variante 2

[0033] Zunächst wird die Oximverbindung der Formel (3), 2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoethan wie in Variante 1 (Schema 1, Schritte 1 bis 3) beschrieben hergestellt. Davon ausgehend erfolgt die Synthese der substituier-

ten Imidazol-2-thione gemäß Schema 2.

Schema 2

Syntheseweg der erfindungsgemäßen Thione (Variante 2)



[0034] 2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoethan wird gemäß Schema 2 mit dem ausgewählten Amin der allgemeinen Formel NH_2R_1 und Formaldehyd umgesetzt, wobei unter Ringschluss eine Verbindung der Formel (6), ein 1-substituiertes 4-(4-Fluorphenyl)-5-(4-pyridyl)-imidazol-2-on, entsteht. Dieses wird mit Phosphoroxychlorid im Überschuss umgesetzt, wobei eine Verbindung der Formel (7), ein 1-substituiertes 4-(4-Fluorphenyl)-5-(4-pyridyl)-imidazol-2-chlorid, gebildet wird. Aus dieser wird das entsprechende 1-substituierte 4-(4-Fluorphenyl)-5-(4-pyridyl)-imidazol-2-thion (Verbindung 5) durch die Umsetzung mit 4-Chlorbenzylthiol in einem polaren aprotischen Lösungsmittel und bei erhöhter Temperatur (100–150°C) gewonnen.

2) Herstellung der 2-Thio-imidazolverbindung

[0035] Die gemäß Variante 1 oder 2 erhaltenen Thionverbindungen (5) werden durch Substitution des Schwefelatoms in der 2-Position zu den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I umgesetzt. Die Substitutionen, wie beispielhaft für einige Verbindungen in Schema 3 gezeigt, erfolgen in bekannter Weise durch eine nukleophile Substitutionsreaktion. Die Verbindung 5 wird dabei mit $\text{R}^2\text{-X}$ in einem inerten polaren Lösungsmittel, wie einem Alkohol, umgesetzt. X steht für eine leicht austauschbare Gruppe, wie Hal, insbesondere Cl, Br, I, Methylsulfonyl, Tosyl etc. Geeignete Verfahren sind dem Fachmann bekannt und beispielsweise beschrieben in DE 198 42 833, EP 0 372 445 und US 4,440,776. Die Verbindungen $\text{R}^2\text{-X}$ sind bekannt oder können nach bekannten Verfahren hergestellt werden. Wenn R^2 für den oben genannten Rest k) oder den Rest l) steht, können die Verbindungen $\text{R}^2\text{-X}$ mit $\text{X} = \text{Cl}$ nach dem in J. Amer. Chem. Soc. 78, 2556–2559 (1956) beschriebenen Verfahren hergestellt werden. Verbindungen $\text{R}^2\text{-X}$, bei denen R^2 eine Carboxyl- oder Estergruppe aufweist, können nach dem in J. Heterocycl. Chem. 21, 753–757 (1984) beschriebenen Verfahren hergestellt werden. Verbindungen $\text{R}^2\text{-X}$, bei denen R^2 eine 1,3-Dicarbonylgruppierung umfasst, können nach dem in J. Org. Chem. 27, 1251–1254 (1962) beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

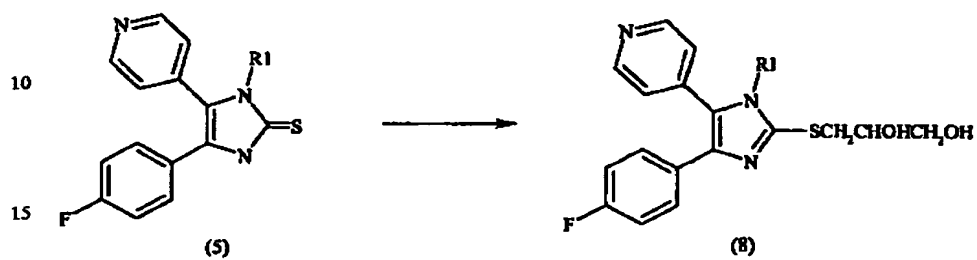
[0036] Die entsprechenden regioisomeren Verbindungen können gemäß Schema (4) hergestellt werden. Ausgehend von 1-(4-Fluorphenyl)-2-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoethanon (in analoger Weise nach Schema 1 erhalten) werden analog zu dem Verfahren nach Schema 1 durch Umsetzen mit den entsprechenden Iminen Verbindungen der Formel 15 ge-

wonnen. Die Verbindung (13) ist gemäß dem in WO 93/14081 beschriebenen Verfahren herstellbar.

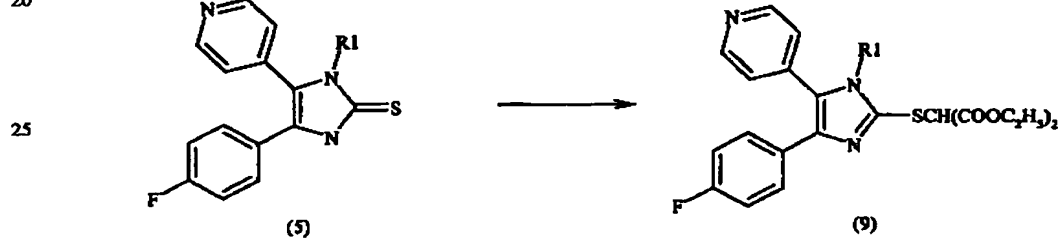
Schema 3

3. Substitution des Schwefels

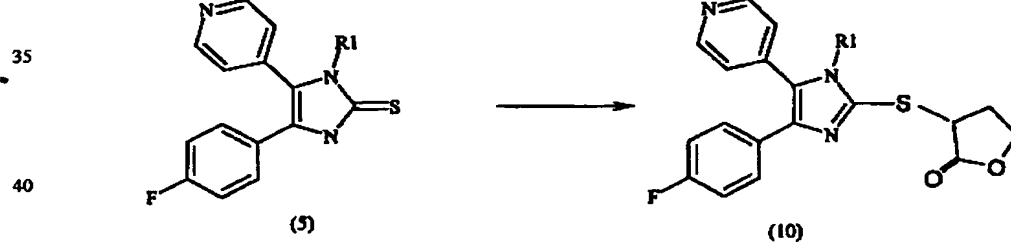
3.1.



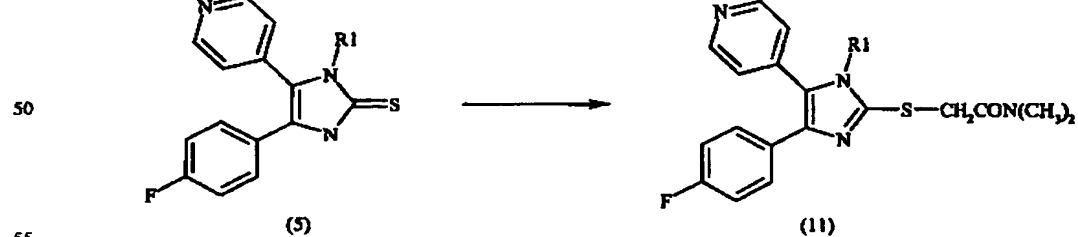
3.2.



3.3.

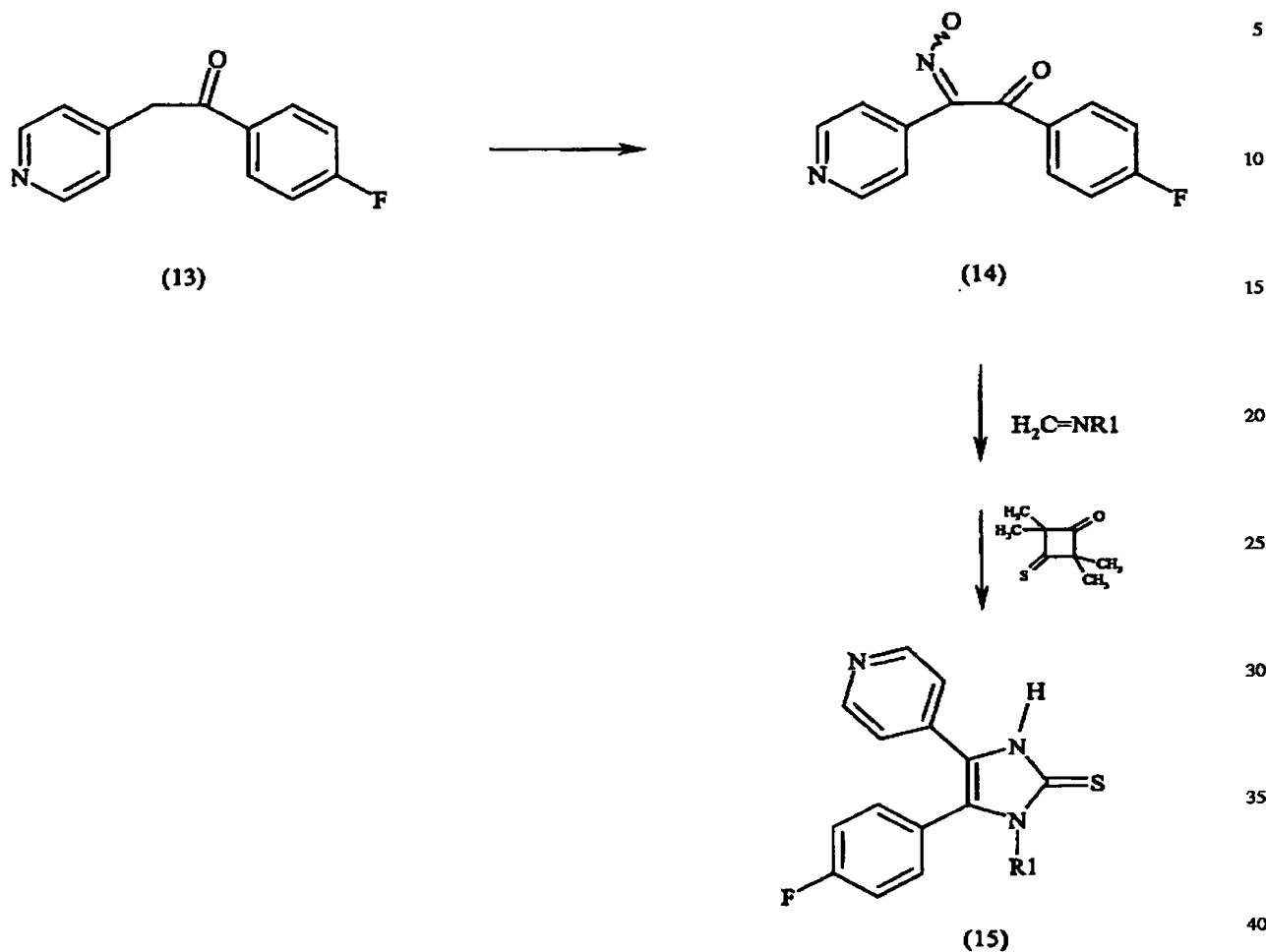


3.4.



Schema 4

Regi isomere Thione

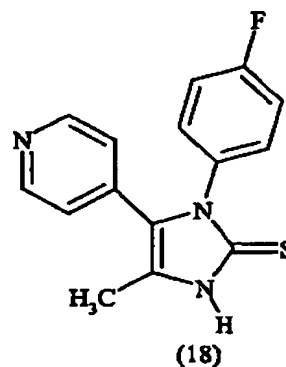
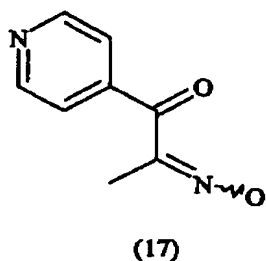


[0037] Sie können weiter umgesetzt werden wie in Schema 3 beschrieben.

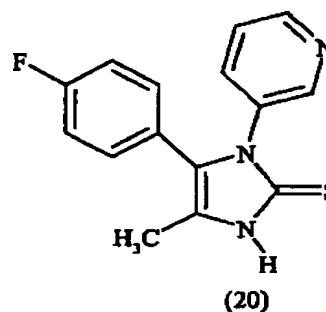
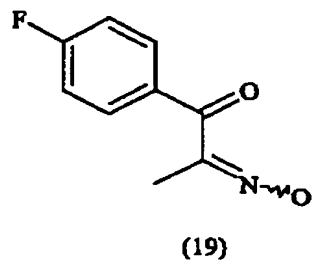
[0038] Die in 4-Position eine $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkylgruppe aufweisenden Imidazolithiole werden ausgehend von den entsprechenden α -Hydroxyiminoethanonon (Verbindung 17/19 aus nachstehendem Schema 5) in analoger Weise nach Schema 1 und 2 gewonnen.

4-Methylimidazolthi ne

6.1.



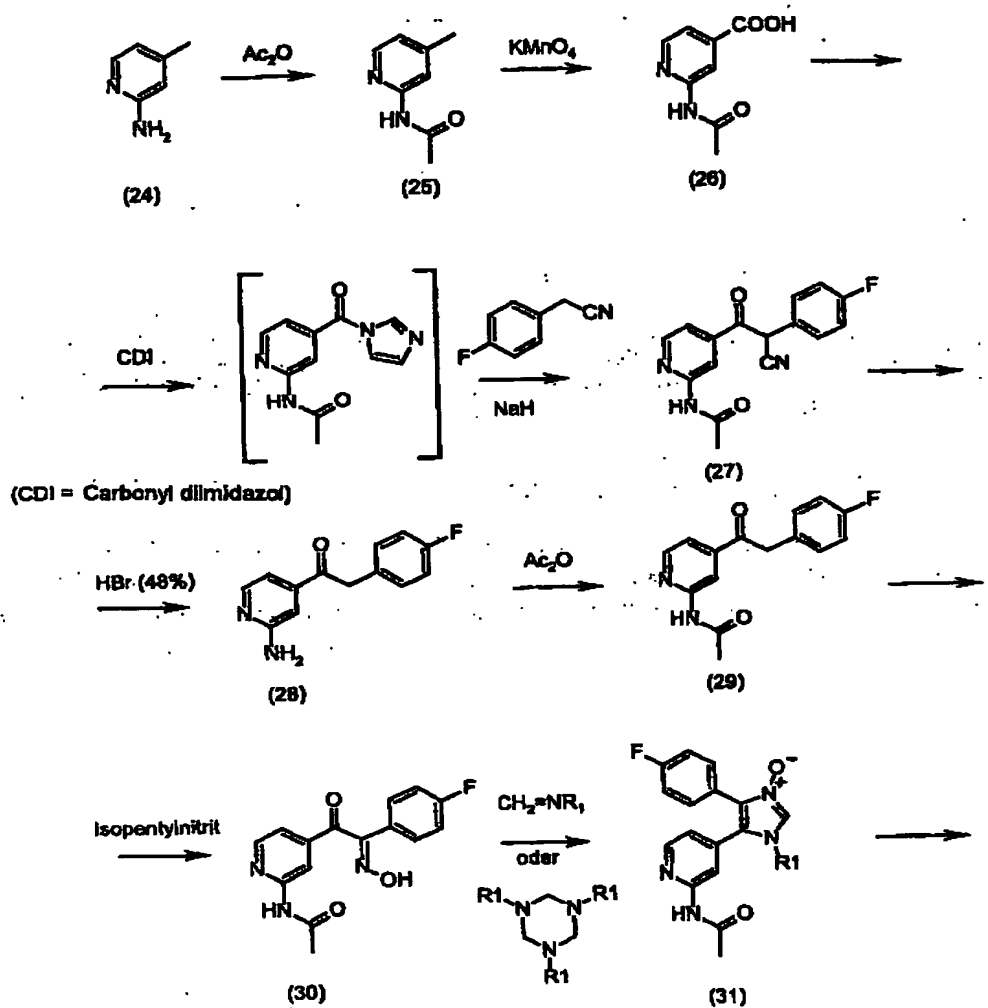
6.2.

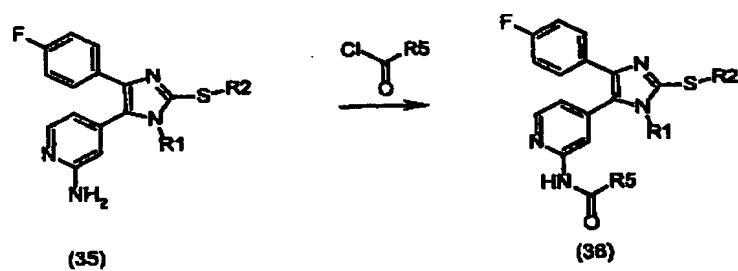
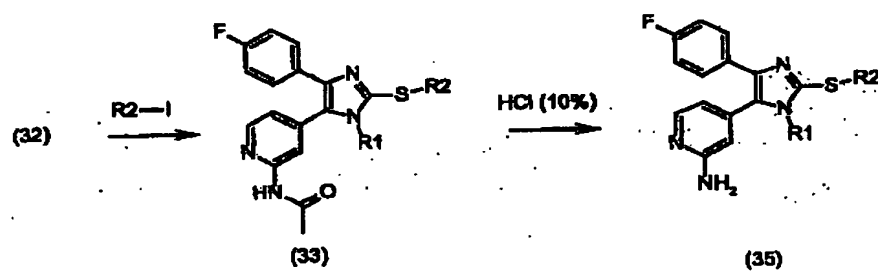
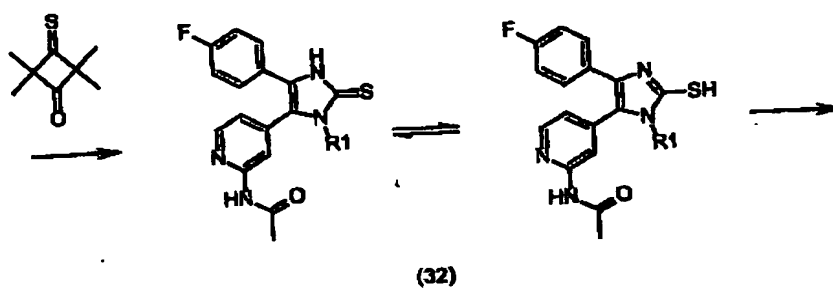


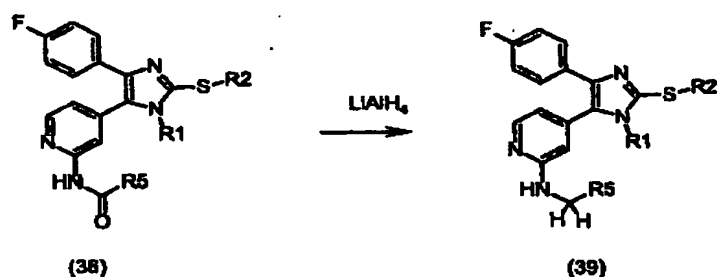
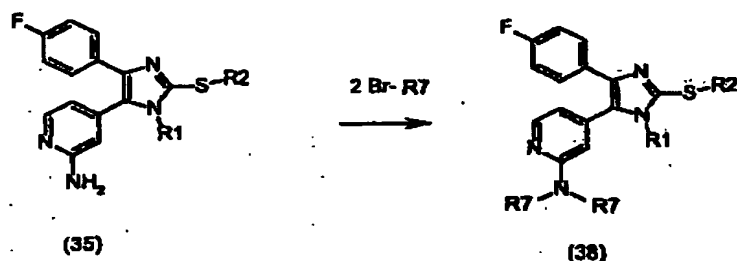
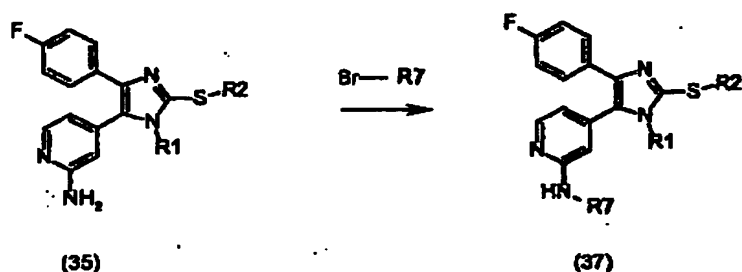
[0039] Sie können nach Schema 3 und 4 weiter umgesetzt werden. Die entsprechenden regioisomeren Verbindungen können analog zu Schema 4 hergestellt werden.

[0040] Die Herstellung derjenigen Verbindungen, bei denen R⁴ für einen amino- oder amidosubstituierten heterocyclischen Rest, insbesondere einen Pyridylrest, steht, erfolgt gemäß Schema 6, worin die Herstellung am Beispiel 2-substituierter 4-Pyridinverbindungen erläutert wird (die Herstellung der Verbindungen, bei denen R⁴ für einen alkylsubstituierten heterocyclischen Rest steht, erfolgt nach den oben angegebenen Verfahren mit entsprechend substituierten Ausgangsverbindungen):

Schema 6







[0041] Die Aminogruppe der Ausgangsverbindung 2-Amino- γ -picolin (24) wird geschützt, z. B. durch Einführen einer Acetylgruppe mit Acetanhydrid. Anschließend erfolgt die Oxidation der Methylgruppe der Verbindung (25) zur Carboxylgruppe, z. B. mit Kaliumpermanganat in wässrigem Medium bei 20 bis 90°C.

[0042] Die Umsetzung der erhaltenen Pyridincarbonsäure (26) mit 4-Fluorphenylacetonitril zu Verbindung (27) und die anschließende Abspaltung der Nitrilgruppe werden gemäß Variante 1 durchgeführt. Dabei wird auch die Acetylgruppe an der Aminogruppe der Pyridinverbindung unter Bildung der Verbindung (28) abgespalten.

[0043] Im nächsten Schritt wird erneut die Aminogruppe geschützt, z. B. durch Einführen einer Acetylgruppe mit Acetanhydrid. Die erhaltene Verbindung (29) wird gemäß Variante 1 oder 2 (im Schema 6 anhand der Variante 1 gezeigt) in die Thionoverbindung (32) überführt. In diese wird der gewünschte Rest R^2 eingeführt wie in Schema 3 beschrieben.

[0044] Um den gewünschten Substituenten in die Pyridylgruppe einzuführen, wird zunächst die Acetylgruppe hydrolytisch, z. B. mit wässriger Säure, abgespalten, wobei man die Aminoverbindung (35) erhält. Die Einführung eines Acylrestes erfolgt durch Acylierung, insbesondere mit dem entsprechenden Säurechlorid R^5COCl in einem inerten Lösungsmittel, wie einem Ether, z. B. Tetrahydrofuran, Dioxan, oder einem chlorierten Kohlenwasserstoff, z. B. Methylenchlorid oder 1,2-Dichlorethan etc. Die Acylierung erfolgt im Allgemeinen in Anwesenheit einer Base, z. B. Triethylamin, in mindestens äquivalenter Menge.

[0045] Zur Herstellung der substituierten Aminverbindungen wird Verbindung (35) mit einem oder zwei Moläquivalenten eines Alkylbromids oder Phenylalkylbromids in einem inerten Lösungsmittel, wie Dimethylformamid in Anwesenheit einer Base, wie Natriumhydrid, zu den Verbindungen (37) oder (38) umgesetzt. Alternativ können die Amidverbindungen (34) oder (36) mit Lithiumaluminiumhydrid in z. B. Tetrahydrofuran zu Verbindung 39 reduziert werden.

[0046] Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen in vitro und in vivo immunmodulierende und die Cytokinfreisetzung hemmende Wirkung. Cytokine sind Proteine wie $\text{TNF-}\alpha$ und $\text{IL-}\beta$, die eine wichtige Rolle bei zahlreichen inflammatorischen Erkrankungen spielen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich durch ihre die Cytokinfreisetzung hemmende Wirkung zur Behandlung von Erkrankungen, die im Zusammenhang mit einer Störung des Immunsystems stehen. Sie eignen sich beispielsweise zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen, Krebs, rheumatischer Arthritis, Gicht, septischem Schock, Osteoporosis, neuropathischem Schmerz, HIV-Ausbreitung, HIV-Demenz, viraler Myokarditis, insulinabhängiger Diabetis, Periodontalerkrankungen, Restenosis, Alopezie, T-Zell-Depletion bei HIV-Infektionen oder AIDS, Psoriasis, akuter Pankreatitis, Abstoßungsreaktionen bei allogenen Transplantaten, allergisch bedingter Lungentzündung, Arteriosklerose, Multipler Sklerose, Kachexie, Alzheimer Erkrankung, Schlaganfall, Iktus, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Inflammatory-Bowel-Disease (IBD), Ischämie, kongestive Herzinsuffizienz, Lungen-Fibrose, Hepatitis, Glioblastom, Guillain-Barre-Syndrom, systematischer Lupus erythematoses, Adult-respiratory-distress-Syndrom (ARDS) und Atemnotsyndrom.

[0047] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können entweder als einzelne therapeutische Wirkstoffe oder als Mi-

schungen mit anderen therapeutischen Wirkstoffen verabreicht werden. Die Verbindungen können alleine verabreicht werden, im Allgemeinen werden sie jedoch in Form pharmazeutischer Mittel dosiert und verabreicht, d. h. als Mischungen der Wirkstoffe mit geeigneten pharmazeutischen Trägern oder Verdünnungsmitteln. Die Verbindungen oder Mittel können oral oder parenteral verabreicht werden, vorzugsweise werden sie in oralen Dosierungsformen gegeben.

- 5 [0048] Die Art des pharmazeutischen Mittels oder Trägers bzw. des Verdünnungsmittels hängt von der gewünschten Verabreichungsform ab. Orale Mittel können bspw. als Tabletten oder Kapseln vorliegen und können übliche Exzipienzien enthalten wie Bindemittel (z. B. Sirup, Akazia, Gelatine, Sorbit, Tragant oder Polyvinylpyrrolidon), Füllstoffe (z. B. Lactose, Zucker, Maisstärke, Calciumphosphat, Sorbit oder Glycin), Gleitmittel (z. B. Magnesiumstearat, Talcum, Polyethylenglycol oder Siliciumdioxid), desintegrierende Mittel (z. B. Stärke) oder Netzmittel (z. B. Natriumlaurylsulfat).
- 10 Flüssige Oralpräparate können in Form wässriger oder öligler Suspensionen, Lösungen, Emulsionen, Sirupe, Elixiere oder Sprays und dergleichen sein. Sie können auch als Trockenpulver vorliegen, das zur Rekonstitution mit Wasser oder einem anderen geeigneten Träger aufbereitet wird. Derartige flüssige Präparate können übliche Additive, beispielsweise Suspendiermittel, Geschmacksstoffe, Verdünnungsmittel oder Emulgatoren enthalten. Für die parenterale Verabreichung kann man Lösungen oder Suspensionen mit üblichen pharmazeutischen Trägern einsetzen.
- 15 [0049] Die erfindungsgemäßen Verbindungen oder Mittel können an Säuger (Mensch oder Tier) in einer Dosis von etwa 0,5 mg bis 100 mg pro kg Körpergewicht pro Tag verabreicht werden. Sie können in einer Einzeldosis oder in mehreren Dosen gegeben werden. Das Wirkungsspektrum der Verbindungen als Inhibitoren der Cytokinfreisetzung wurde anhand nachstehender Testsysteme wie beschrieben von Donat C. und Laufer S. in Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 333, Suppl. 1, 1–40, 2000 untersucht.

20

In-vitro-Testverfahren mit humanem Vollblut

- [0050] Proben aus humanem Kalium-EDTA-Vollblut (à 400 µl) werden mit der Testsubstanz versetzt und 15 min bei 37°C in einem CO₂-Inkubator (5% CO₂; 95% feuchtigkeitsgesättigte Luft) vorinkubiert. Danach werden die Proben 4
- 25 Stunden mit 1 µg/ml LPS (E. coli 026:B6) bei 37°C in einem CO₂-Inkubator (5% CO₂; 95% feuchtigkeitsgesättigte Luft) stimuliert. Die Reaktion wird gestoppt, indem die Proben auf Eis gestellt, mit DPBS-Puffer versetzt und anschließend 15 min bei 1000 · g zentrifugiert werden. Anschließend wird die Menge IL-1β und TNFα im Plasmaüberstand mittels ELISA ermittelt.

30

In-vitro-Testverfahren mit PBMCs

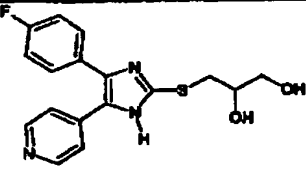
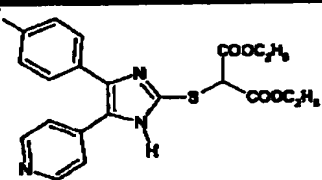
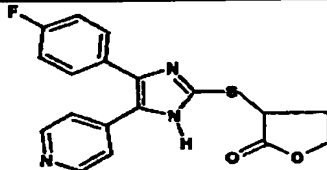
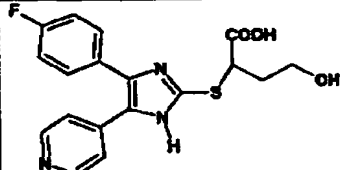
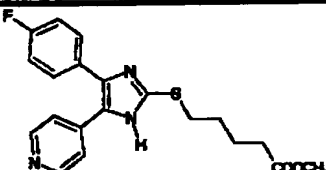
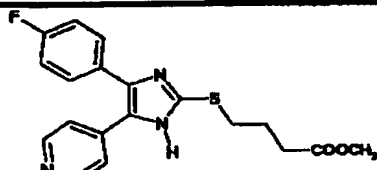
- 1) Aus 1 : 3 verdünntem humanen Kalium-EDTA-Vollblut werden mittels Dichtegradientenzentrifugation (Histopaque®-1,077) die mononukleären Zellen (PBMCs) isoliert. Diese werden 2 mal mit DPBS-Puffer gewaschen, in Makrophagen-SFM-Medium resuspendiert und auf eine Zellzahl von 1 · 10⁶ Zellen/ml eingestellt.
- 35 Die erhaltene PBMCs-Suspension (à 390 µl Proben) wird mit der Testsubstanz 15 min bei 37°C in einem CO₂-Inkubator (5% CO₂; 95% feuchtigkeitsgesättigte Luft) vorinkubiert. Danach werden die Proben 4 Stunden mit jeweils 1 µl/ml LPS (E. coli 026:B6) bei 37°C in einem CO₂-Inkubator (5% CO₂; 95% feuchtigkeitsgesättigte Luft) stimuliert. Die Reaktion wird gestoppt, indem die Proben auf Eis gestellt, mit DPBS-Puffer versetzt und anschließend 12 min bei 15880 · g zentrifugiert werden. Anschließend wird die Menge IL-1β und TNFα im Plasmaüberstand
- 40 mittels ELISA ermittelt.
- 2) Kinase-Assay
- Mikro-Titerplatten wurden mit 50 µl ATF2-Lösung (20 µg/ml) eine Stunde bei 37°C beschichtet. Nach dreimaligem Waschen mit Wasser wurden 50 µl Kinase-Mischung (50 mM Tris-HCl 10 mM MgCl₂, 10 mM β-Glycerolphosphat, 10 µg/ml BSA, 1 mM DTT, 100 µM ATP, 100 µM Na₃VO₄, 10 ng aktiviertes p38α) mit oder ohne Inhibitor in die
- 45 Vertiefungen gegeben und 1 Stunde bei 37°C inkubiert. Nach dreimaligem Waschen wurden die Platten mit Phosphor-ATF-2-Antikörper eine Stunde bei 37°C inkubiert. Nach erneutem dreimaligem Waschen wurde mit alkalischer Phosphatase markiertes Ziege-anti-Kaninchen-IgG eine Stunde bei 37°C zugegeben (um den Antikörper phosphoryliertes Protein-Substrat-Komplex festzuhalten). Nach dreimaligem Waschen wurde die alkalische Phosphatase-Substratlösung (3 mM 4-NPP, 50 mM NaHCO₃, 50 mM MgCl₂, 100 µl/Vertiefung) 1,5 Stunden bei 37°C
- 50 zugegeben. Die Bildung von 4-Nitrophenolat wurde bei 405 nm unter Verwendung eines Mikrotiterplatten-Lesers gemessen. Die IC₅₀-Werte wurden berechnet.

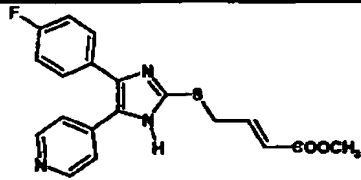
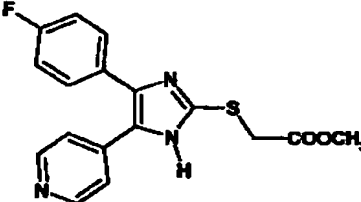
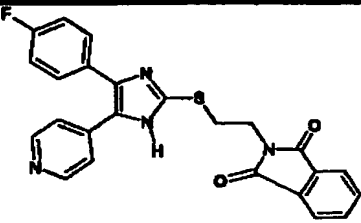
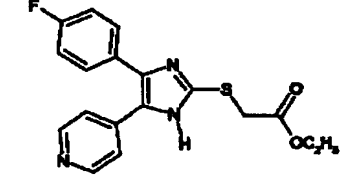
[0051] Die Ergebnisse der in-vitro-Tests sind in den nachstehenden Tabellen 1 und 2 gezeigt.

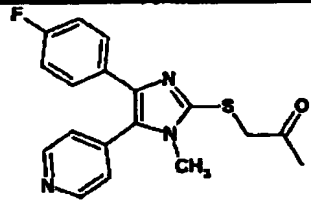
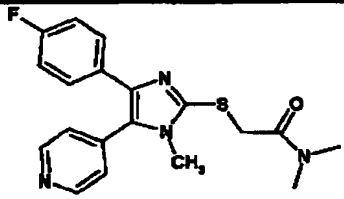
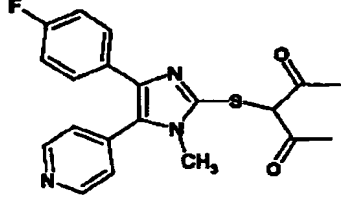
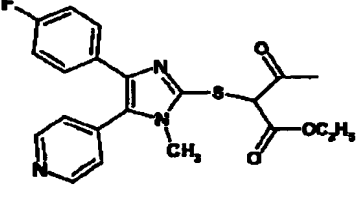
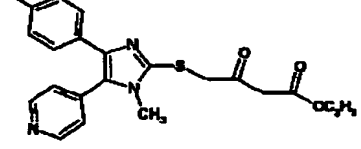
55

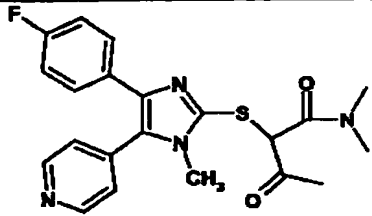
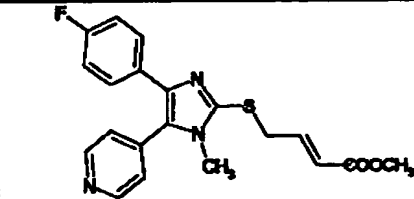
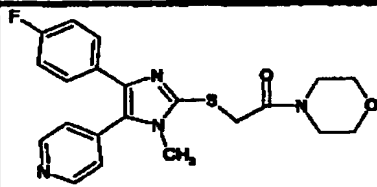
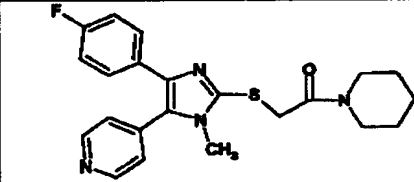
60

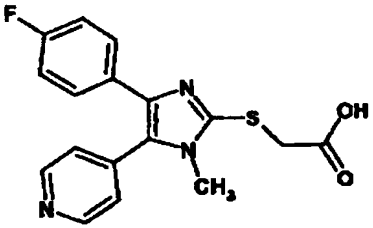
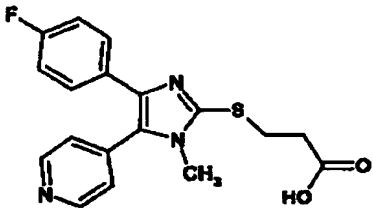
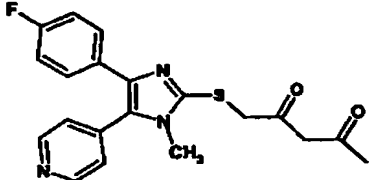
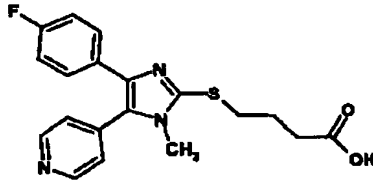
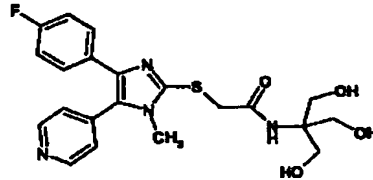
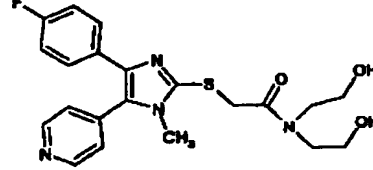
65

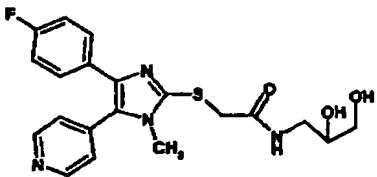
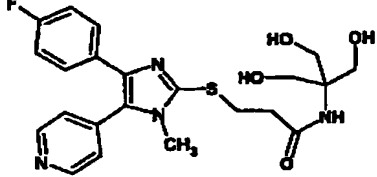
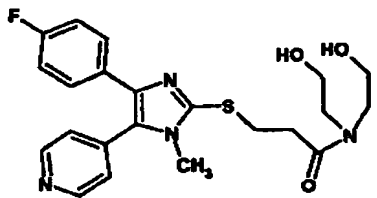
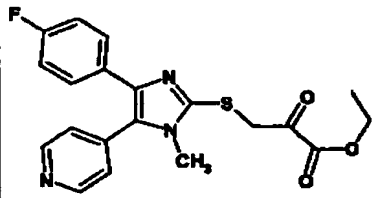
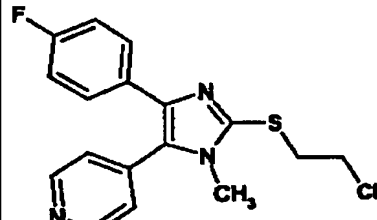
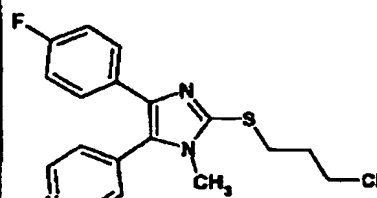
Beisp. Nr.	Verbindung	Kinase Assay IC ₅₀ (mol/l)	Zytokine IC ₅₀ (mol/l)	
			TNF α	IL-1 β
21			$9,0 \cdot 10^{-7}$	$1,5 \cdot 10^{-7}$
22			$3,6 \cdot 10^{-7}$	$5,4 \cdot 10^{-7}$
23			$3,8 \cdot 10^{-6}$	$1,9 \cdot 10^{-7}$
24			$3,8 \cdot 10^{-6}$	$1,4 \cdot 10^{-7}$
25			28 % bei 10^{-5} mol / l	$1,45 \cdot 10^{-6}$
26			38 % bei 10^{-5} mol / l	$7,5 \cdot 10^{-7}$

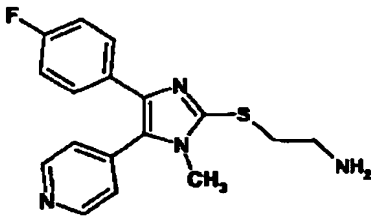
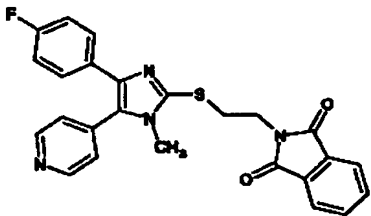
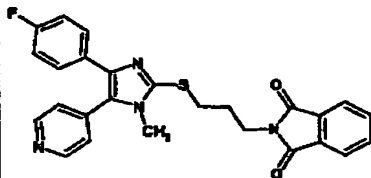
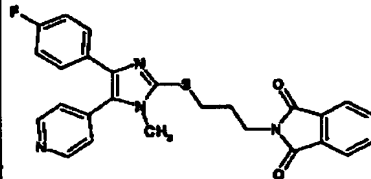
Beisp. Nr.	Verbindung	Kinase Assay IC ₅₀ (mol/l)	Zyt kine IC ₅₀ (mol/l)	
			TNF α	IL-1β
			$1,1 \cdot 10^{-6}$	$6,5 \cdot 10^{-7}$
		$7,5 \cdot 10^{-7}$	$2,1 \cdot 10^{-6}$	$3,2 \cdot 10^{-7}$
		$5,5 \cdot 10^{-6}$	—	$9,2 \cdot 10^{-7}$
		$9,75 \cdot 10^{-7}$	$9,5 \cdot 10^{-6}$	$7,0 \cdot 10^{-7}$

Beisp. Nr.	Verbindung	Kinase Assay IC ₅₀ (mol/l)	Zytokine IC ₅₀ (mol/l)	
			TNF α	IL-1β
26		37,0% bei 10 ⁻⁵ mol / l		8,3*10 ⁻⁸
27		29,0 % bei 10 ⁻⁵ mol / l	3*10 ⁻⁶	1,5*10 ⁻⁷
28		9,5 * 10 ⁻⁶		
29		13,8 % bei 10 ⁻⁵ mol / l		
30		4,8 * 10 ⁻⁶ mol / l		

Beisp. Nr.	Verbindung	Kinase Assay IC ₅₀ (mol/l)
52		25,2 % bei 10 ⁻⁵ mol / l
31		4,2 * 10 ⁻⁵
32		9,0 * 10 ⁻⁵
33		7,5 * 10 ⁻⁵

Beisp. Nr.	Verbindung	Kinase Assay IC ₅₀ Wert:
36		$1,6 \cdot 10^{-6}$ mol / l
37		$2 \cdot 10^{-6}$ mol / l
38		12,22 % bei 10^{-6} mol / l
39		$5 \cdot 10^{-6}$ mol / l
40		$8 \cdot 10^{-7}$ mol / l
41		$4,1 \cdot 10^{-7}$ mol / l

Beisp. Nr.	Verbindung	Kinase Assay IC ₅₀ Wert:
42		90,4 % bei 10 ⁻⁴ mol / l
43		1,2*10 ⁻⁵ mol / l
44		3*10 ⁻⁵ mol / l
45		7*10 ⁻⁶ mol / l
46		3,6*10 ⁻⁷ mol / l
47		3,4*10 ⁻⁶ mol / l

Beisp. Nr.	Verbindung	Kinase Assay IC ₅₀ Wert:
48		$1,8 \cdot 10^{-6}$ mol / l
49		30,9 % bei 10^{-6} mol / l
50		$1,4 \cdot 10^{-6}$ mol / l
51		$2,4 \cdot 10^{-6}$ mol / l

[0052] Die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Verfahren zu ihrer Herstellung werden nun an nachstehenden Beispielen näher beschrieben, ohne die Erfindung zu beschränken.

Beispiele

Beispiel 1

4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-(4-pyridyl)-2-thio-imidazol

a) 2-Cyano-2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)-ethan

[0053] 250 ml trockenes Ethanol wurden zu metallischem Natrium (17,3 g/0,7 mol) getropft. Dann wurden Isonicotinsäureethylester (75,8 g/0,5 mol) und 4-Fluorphenylacetonitril (67,6 g/0,5 mol) zugetropft und das Gemisch wurde anschließend 15 min unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz mit 600 ml destilliertem Wasser versetzt. Beim Ansäuern auf einen pH-Wert von 1 mit konzentrierter Salzsäure (HCl) fiel die gewünschte Verbindung 2-Cyano-2-(4-fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)-ethan als gelber Niederschlag aus. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit destilliertem Wasser gewaschen und im Vakuum über Phosphorpentoxid (P₂O₅) getrocknet. Die Ausbeute betrug 85,0 g (62%).

b) 2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)-ethanon

[0054] 2-Cyano-2-(4-fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)-ethan (40,6 g/0, 15 mol) aus Beispiel 1a wurde in 300 ml 48%iger Bromwasserstoffsäure (HBr) suspendiert und das Reaktionsgemisch 18 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz mit Ammoniakwasser auf einen pH-Wert von 9 eingestellt. Die dabei ausfallende im Titel benannte Verbindung wurde abfiltriert, mit destilliertem Wasser gewaschen und im Vakuum über P_2O_5 getrocknet. Die Ausbeute betrug 25,6 g (80%).

c) 2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoethanon

[0055] 15,0 g (0,07 mol) 2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)-ethanon aus Beispiel 1b wurden in 70 ml Eisessig gelöst. Eine Lösung von 4,8 g (0,07 mol) $NaNO_2$ in 11 ml Wasser wurde langsam zu der Vorlage getropft und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur gerührt. Nach 3 h wurden 400 ml destilliertes Wasser zugesetzt und weitere 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Es fiel die im Titel benannte Verbindung (3) aus. Sie wurde abfiltriert, mit destilliertem Wasser gewaschen und im Vakuum über P_2O_5 getrocknet. Die Ausbeute betrug 15,2 g (90%).

d) 4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-(4-pyridyl)-imidazol-N-oxid

[0056] 2,0 g 2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoethanon aus vorstehendem Beispiel 1c wurden zusammen mit der doppelten äquivalenten Menge 1,3,5-Trimethylhexahydro-1,3,5-triazin in 20 ml trockenem Ethanol gelöst und 10 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Ethanol am Rotationsverdampfer entfernt. Der teilweise ölige Rückstand verfestigte sich bei Zugabe von Diethylether. Der Niederschlag wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Die Ausbeute war 82%.

e) 4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-(4-pyridyl)-imidazol-2-thion

[0057] 0,5 g 5-(4-Fluorphenyl)-4-(4-pyridyl)-3-methylimidazol-N-oxid aus Beispiel 1d wurden in 20 ml $CHCl_3$ gelöst und das Reaktionsgemisch wurde im Eisbad abgekühlt. Eine äquimolare Lösung von 2,2,4,4-Tetramethyl-3-thiono-cyclobutanon in $CHCl_3$ wurde langsam zur Vorlage getropft und anschließend 30 min im Eisbad gerührt. Das Eisbad wurde entfernt und es wurde 1 h bei Raumtemperatur weitergerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der feste Rückstand in Diethylether ausgereicht. Der Niederschlag wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Die Ausbeute war 98%.

IR: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1601, 1506, 1229, 1004, 843, 832;

1H NMR (d_6 -DMSO, ppm): 12.95 (bs, 1H), 8.69–8.66 (m, 2H), 7.45–7.42 (m, 2H), 7.27–7.12 (m, 4H), 3.39 (s, 3H).

Beispiel 2

1-Ethyl-4-(4-fluorphenyl)-5-(4-pyridyl)-2-thio-imidazol

a) 1-Ethyl-4-(4-fluorphenyl)-5-(4-pyridyl)-imidazol-2-on

[0058] Zunächst wurde 2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoethanon wie in Beispiel 1 in den Schritten (a) bis (c) beschrieben hergestellt. Anschließend wurden 4,0 g des Iminoethanons zusammen mit der äquimolaren Menge Ethylamin und der äquimolaren Menge Formaldehyd (36%-ige wässrige Lösung) 4 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mit Ammoniakwasser neutralisiert und mit CH_2Cl_2 dreimal extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der teilweise ölige Rückstand wurde durch Zugabe von Diethylether verfestigt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Die Ausbeute war 63%.

b) 2-Chlor-1-ethyl-4-(4-fluorphenyl)-5-(4-pyridyl)-imidazol

[0059] 2,0 g 1-Ethyl-4-(4-fluorphenyl)-5-(4-pyridyl)-imidazol-2-on wurden mit 35 ml $POCl_3$ und einer kleinen Menge NH_4Cl versetzt und das Reaktionsgemisch 9 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das überschüssige $POCl_3$ weitgehend abdestilliert und der Rückstand vorsichtig mit destilliertem Wasser versetzt. Beim Neutralisieren mit 20%-iger NaOH fiel die im Titel benannte Verbindung aus. Der Niederschlag wurde abfiltriert und über P_2O_5 im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 81%.

c) 1-Ethyl-4-(4-fluorphenyl)-5-(4-pyridyl)-imidazol-2-thion

[0060] NaH (4,5 Äq.) wurde in 10 ml DMF suspendiert und 4-Chlorbenzylthiol (4,5 Äq.) langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 45 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 2,0 g des in vorstehendem Schritt gewonnenen 2-Chlor-1-ethyl-4-(4-fluorphenyl)-5-(4-pyridyl)-imidazols zugegeben. Der Ansatz wurde 10 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Gemisch mit destilliertem Wasser versetzt, mit konzentrierter HCl auf einen pH-Wert von 1 eingestellt und sechsmal mit Diethylether gewaschen. Beim Neutralisieren der Wasserphase mit 20%-iger NaOH fiel die im Titel benannte Verbindung aus. Der Niederschlag wurde abfiltriert und über P_2O_5 im Vakuum getrocknet. Die Reinigung erfolgte durch Umkristallisieren. Die Ausbeute war 50%.

IR: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3059, 1587, 1498, 1220, 837, 814;

1H NMR ($CDCl_3$, ppm): 12.63 (bs, 1H), 8.74–8.72 (m, 2H), 7.27–7.17 (m, 4H), 7.0–6.90 (m, 2H), 4.08 (q, 2H, J =

7.1 Hz), 1.21 (t, 3H, J = 7.1 Hz).

Beispiel 3A

4-(4-Fluorphenyl)-1-n-propyl-5-(4-pyridyl)-2-thio-imidazol

5

[0061] Es wurde das Verfahren gemäß Beispiel 1 verwendet, wobei das 2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoethanon in Schritt (d) mit der doppelten äquivalenten Menge 1,3,5-Tri-n-propylhexahydro-1,3,5-triazin umgesetzt wurde.

[0062] Die Ausbeute lag im Bereich von 60–91%.

10

IR: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2932, 1586, 1500, 1221, 831, 814

^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 12.47 (bs, 1H), 8.76–8.73 (m, 2H), 7.26–7.13 (m, 4H), 7.0–6.96 (m, 2H), 3.98 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 1.65 (m, 2H), 0.82 (t, 3H, J = 7.4 Hz).

Beispiel 3B

15

4-(4-Fluorphenyl)-1-n-propyl-5-(4-pyridyl)-2-thio-imidazol

[0063] Alternativ wurde zur Herstellung der im Titel benannten Verbindung das Verfahren gemäß Beispiel 2 verwendet, wobei 2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoethanon in Schritt (a) mit der äquimolaren Menge n-Propylamin umgesetzt wurde.

20

[0064] Die Ausbeute lag im Bereich von 32–72%.

Beispiel 4

25

4-(4-Fluorphenyl)-1-isopropyl-5-(4-pyridyl)-2-thio-imidazol

[0065] Zur Herstellung der im Titel benannten Verbindung wurde das Verfahren gemäß Beispiel 2 verwendet, wobei 2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoethanon in Schritt (a) zusammen mit der äquimolaren Menge Isopropylamin umgesetzt wurde.

30

IR: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3040, 1584, 1500, 1230, 841, 819

^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 11.73 (bs, 1H), 8.76–8.74 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.17–7.10 (m, 2H), 7.0–6.92 (m, 2H), 4.89 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.45 (s, 3H).

Beispiel 5

35

1-Cyclohexyl-4-(4-fluorphenyl)-5-(4-pyridyl)-2-thio-imidazol

[0066] Zur Herstellung der im Titel benannten Verbindung wurde das Verfahren gemäß Beispiel 2 verwendet, wobei 2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoethanon in Schritt (a) zusammen mit der äquimolaren Menge Cyclohexylamin umgesetzt wurde.

40

IR: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2934, 1560, 1505, 1228, 842

^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 11.32 (bs, 1H), 8.76–8.73 (m, 2H), 7.30–7.31 (m, 2H), 7.15–7.08 (m, 2H), 7.01–6.92 (m, 2H), 4.60–4.25 (m, 1H), 2.0–1.18 (m, 10H).

45

Beispiel 6

1-Cyclopropyl-4-(4-fluorphenyl)-5-(4-pyridyl)-2-thio-imidazol

[0067] Es wurde das gleiche Verfahren wie in Beispiel 1 verwendet, wobei das 2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoethanon in Schritt (d) mit der doppelten äquivalenten Menge 1,3,5-Tricyclopropylhexahydro-1,3,5-triazin umgesetzt wurde.

50

IR: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3013, 1589, 1515, 1499, 1487, 1223, 830, 685

^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 12.76 (bs, 1H), 8.68–8.65 (m, 2H), 7.26–7.19 (m, 4H), 7.07–6.99 (m, 2H), 3.12–3.08 (m, 1H), 1.02–0.95 (m, 2H), 0.76–0.71 (m, 2H).

55

Beispiel 7

4-(4-Fluorphenyl)-1-phenyl-5-(4-pyridyl)-2-thio-imidazol

60

[0068] Zur Herstellung der im Titel benannten Verbindung wurde das Verfahren gemäß Beispiel 2 verwendet, wobei 2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoethanon in Schritt (a) zusammen mit der äquimolaren Menge Anilin umgesetzt wurde.

IR: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2880, 1597, 1504, 1227, 844, 825

^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 11.58 (bs, 1H), 8.48–8.41 (m, 2H), 7.78–6.74 (m, 11H).

65

Beispiel 8

1-Benzyl-4-(4-fluorphenyl)-5-(4-pyridyl)-2-thio-imidazol

[0069] Zur Herstellung der im Titel benannten Verbindung wurde das Verfahren gemäß Beispiel 2 verwendet, wobei 2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoethanon in Schritt (a) zusammen mit der äquimolaren Menge Benzylamin umgesetzt wurde.

IR: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3032, 1587, 1497, 1225, 1158, 837, 816

^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 12.88 (bs, 1H), 8.56–8.53 (m, 2H), 7.27–6.90 (m, 11H), 5.28 (s, 2H).

Beispiel 9

1-Dimethylaminophenyl-4-(4-fluorphenyl)-5-(4-pyridyl)-2-thio-imidazol

[0070] Zur Herstellung der im Titel benannten Verbindung wurde das Verfahren gemäß Beispiel 2 verwendet, wobei 2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoethanon in Schritt (a) zusammen mit der äquimolaren Menge 4-Dimethylaminobenzylamin umgesetzt wurde.

IR: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2891, 1606, 1500, 1357, 1225, 835, 816

^1H NMR (d_6 -DMSO, ppm): 13.05 (bs, 1H), 8.43–8.41 (m, 2H), 7.37–7.03 (m, 8H), 6.98–6.60 (m, 2H), 2.89 (s, 6H).

Beispiel 10

4-(4-Fluorphenyl)-1-(3-pyridyl)-5-(4-pyridyl)-2-thio-imidazol

[0071] Zur Herstellung der im Titel benannten Verbindung wurde das Verfahren gemäß Beispiel 2 verwendet, wobei 2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoethanon in Schritt (a) zusammen mit der äquimolaren Menge 3-Pyridylamin umgesetzt wurde.

IR: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3035, 1597, 1478, 1433, 1224, 813, 708

^1H NMR (d_6 -DMSO, ppm): 13.34 (s, 1H), 8.54–8.45 (m, 4H), 7.76–7.75 (m, 1H), 7.40–7.13 (m, 7H).

Beispiel 11

1-Dimethylaminoethyl-4-(4-fluorphenyl)-5-(4-pyridyl)-2-thio-imidazol

[0072] Es wurde das gleiche Verfahren wie in Beispiel 1 verwendet, wobei das 2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoethanon in Schritt (d) mit der doppelten äquivalenten Menge 1,3,5-Tri(2-dimethylaminoethyl)hexahydro-1,3,5-triazin umgesetzt wurde.

IR: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2772, 1597, 1503, 1225, 835, 815

^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 8.74–8.72 (m, 2H), 7.30–7.17 (m, 4H), 7.04–6.94 (m, 2H), 4.13 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 2.56 (t, 2H, J = 6.7 Hz), 2.11 (s, 6H)

Beispiel 12

4-(4-Fluorphenyl)-5-(4-pyridyl)-1-(2,2,6,6-tetramethylpiperidin-4-yl)-2-thio-imidazol

[0073] Es wurde das gleiche Verfahren wie in Beispiel 1 verwendet, wobei das 2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoethanon in Schritt (d) mit der doppelten molaren Menge 2,2,6,6-Tetramethyl-4-methylenamino-piperidin umgesetzt wurde.

IR: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2964, 1587, 1498, 1352, 1234, 838, 815

Beispiel 13

1-Dimethylaminopropyl-4-(4-fluorphenyl)-5-(4-pyridyl)-2-thio-imidazol

[0074] Es wurde das gleiche Verfahren wie in Beispiel 1 verwendet, wobei das 2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoethanon in Schritt (d) mit der doppelten äquivalenten Menge 1,3,5-Tri(3-dimethylaminopropyl)hexahydro-1,3,5-triazin umgesetzt wurde.

Beispiel 14

4-(4-Fluorphenyl)-1-(3-N-morpholinopropyl)-5-(4-pyridyl)-2-thio-imidazol

[0075] Es wurde das gleiche Verfahren wie in Beispiel 1 verwendet, wobei das 2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoethanon in Schritt (d) mit der doppelten äquivalenten Menge 1,3,5-Tri-(N-morpholinopropyl)hexahydro-1,3,5-triazin umgesetzt wurde.

IR: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2847, 1502, 1233, 1114, 842, 817

^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 12.11 (bs, 1H), 8.75–8.71 (m, 2H), 7.26–7.18 (m, 4H), 7.05–6.95 (m, 2H), 4.15–4.07 (m, 2H), 3.61–3.57 (m, 4H), 2.32–2.23 (m, 6H), 1.86–1.75 (m, 2H).

Beispiel 15

4-(4-Fluorphenyl)-1-(4-methylsulfanylphenyl)-5-(4-pyridyl)-2-thio-imidazol

[0076] Es wurde das gleiche Verfahren wie in Beispiel 1 verwendet, wobei das 2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoethanon in Schritt (d) mit der doppelten äquivalenten Menge 1,3,5-Tri(4-methylsulfanylphenyl)hexahydro-1,3,5-triazin umgesetzt wurde.

IR: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2693, 1597, 1495, 1220, 844, 817

^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 12.43 (bs, 1H), 8.47–8.44 (m, 2H), 7.32–7.12 (m, 6H), 7.06–6.97 (m, 2H), 6.90–6.87 (m, 2H), 2.50 (s, 3H).

Beispiel 16

4-(4-Fluorphenyl)-1-N-morpholinoethyl-5-(4-pyridyl)-2-thio-imidazol

[0077] Es wurde das gleiche Verfahren wie in Beispiel 1 verwendet, wobei das 2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoethanon in Schritt (d) mit der doppelten äquivalenten Menge 1,3,5-Tri(N-morpholinoethyl)hexahydro-1,3,5-triazin umgesetzt wurde.

IR: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2813, 1599, 1508, 1232, 1117, 850, 835

^1H NMR (d_6 -DMSO): 12.91 (bs, 1H), 8.71–8.68 (m, 2H), 7.49–7.46 (m, 2H), 7.25–7.16 (m, 4H), 4.04 (t, 2H, J = Hz), 2.40 (t, 2H, J = Hz), 2.16 (t, 4H, J = 3.8 Hz).

Beispiel 17

4-(4-Fluorphenyl)-1-(3-hydroxypropyl)-5-(4-pyridyl)-2-thio-imidazol

[0078] Es wurde das gleiche Verfahren wie in Beispiel 1 verwendet, wobei das 2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoethanon in Schritt (d) mit der doppelten äquivalenten Menge 1,3,5-Tri(3-hydroxypropyl)hexahydro-1,3,5-triazin umgesetzt wurde.

IR: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3049, 2926, 1499, 1223, 1162, 1061, 838

^1H NMR (d_6 -DMSO, ppm): 12.98 (s, 1H), 8.71–8.68 (m, 2H), 7.47–7.44 (m, 2H), 7.29–7.12 (m, 4H), 4.47–4.43 (bs, 1H), 3.97 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 3.27 (t, 2H, J = 6.2 Hz), 1.68–1.54 (m, 2H).

Beispiel 18

1-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-4-(4-fluorphenyl)-5-(4-pyridyl)-2-thio-imidazol

[0079] Es wurde das gleiche Verfahren wie in Beispiel 1 verwendet, wobei das 2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoethanon in Schritt (d) mit der doppelten molaren Menge 1-Benzyl-4-methylenamino-piperidin umgesetzt wurde.

IR: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2903, 1504, 1247, 1227, 853, 741

^1H NMR (d_6 -DMSO): 12.93 (s, 1H), 8.73–8.70 (m, 2H), 7.50–7.47 (m, 2H), 7.29–7.11 (m, 9H), 3.96–4.12 (m, 1H), 3.38 (s, 2H), 3.85–3.75 (m, 2H), 2.31–2.18 (m, 2H), 1.93–1.64 (m, 4H)

Beispiel 19

1-Allyl-4-(4-fluorphenyl)-5-(4-pyridyl)-2-thio-imidazol

[0080] Es wurde das gleiche Verfahren wie in Beispiel 1 verwendet, wobei das 2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoethanon in Schritt (d) mit der doppelten äquivalenten Menge 1,3,5-Thi(prop-2-en-1-yl)hexahydro-1,3,5-triazin umgesetzt wurde.

IR: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2695, 1700, 1600, 1506, 1421, 1227, 1005, 934, 927, 841, 829, 817

^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 12.49 (bs, 1H), 8.72–8.65 (m, 2H), 7.29–7.22 (m, 4H), 7.04–6.96 (m, 2H), 6.00–5.81 (m, 1H), 5.25–5.19 (m, 1H), 5.02–4.93 (m, 1H), 4.66–4.64 (m, 2H).

Beispiel 20

5-(4-Fluorphenyl)-4-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-thiol

a) 2-(4-Fluorphenyl)-3-hydroxy-3-pyridin-4-yl-acrylonitril

[0081] 100 ml absolutes Methanol wurden mit 30% Natriummethylatlösung (0,7 Mol/57,7 g) versetzt. 4-Fluorphenylacetonitril (0,5 Mol/67,7 g) und Isonicotinsäureethylester (0,5 Mol/75,8 g) wurden nacheinander zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 20 min gerührt und refluxiert. Anschließend wurde der Ansatz mit 600 g Eis versetzt und 10 min weiter gerührt. Nach Ansäuern mit konzentrierter HCl fiel die Tit lverbindung als gelber Niederschlag aus. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit H_2O gewaschen und im Vakuum über P_2O_5 getrocknet. Ausbeute: 96,5 g (70%).

^1H -NMR ($[\text{D}^6]\text{DMSO}$): (CDCl_3) (1 : 1) δ [ppm] = 8,8 (d, 2H, AA' 4-Pyr), 7,8 (m, 2H, 4-F-Phe), 7,7 (d, 2H, BB' 4-Pyr), 7,1 (m, 2H, 4-F-Ph), Enol Signal nicht sichtbar.

IR: 2198 cm⁻¹, 1706 cm⁻¹, 1604 cm⁻¹, 1503 cm⁻¹, 1411 cm⁻¹, 1336 cm⁻¹, 1300 cm⁻¹, 1233 cm⁻¹, 1161 cm⁻¹, 1065 cm⁻¹, 1019 cm⁻¹, 856 cm⁻¹, 805 cm⁻¹, 760 cm⁻¹, 695 cm⁻¹.

b) 2-(4-Fluorphenyl)-1-pyridin-4-yl-ethanon

[0082] 2-(4-Fluorphenyl)-3-hydroxy-3-pyridin-4-yl-acrylonitril (0,15 Mol/40,6 g) wurde in 290 ml 48% HBr gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde 24 h unter starkem Rühren refluxiert. Anschließend wurden 500 g Eis zum Reaktionsansatz zugegeben und erneut 2 h gerührt. Nach Zugabe von weiteren 300 g Eis und Neutralisation des Ansatzes auf pH 7 mit konzentriertem NH₃ und weiteren 60 min Rühren fiel die Titelverbindung als ockerbrauner Niederschlag aus. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit H₂O gewaschen und im Vakuum über P₂O₅ getrocknet. Ausbeute 16,1 g (50%)
¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm] = 8,8 (d, 2H, AA' 4-Pyr), 7,8 (d, 2H, BB' 4-Pyr), 7,2 (m, 2H, 4-F Phe), 7,0 (m, 2H, 4-F-Phe), 4,3 (s, 2H, -CH₂-),

c) 1-(4-Fluorphenyl)-2-pyridin-4-yl-ethan-1,2-dion-1-oxim

[0083] 2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridinyl)ethanon (0,1 Mol/25,2 g) wurde in 330 ml Methanol suspendiert. Nach Zugabe von Natriumacetat (0,44 Mol/36,1 g) und Hydroxylamin * HCl (0,32 Mol/22,0 g) wurde das Reaktionsgemisch 1 h unter Rühren refluxiert. Beim Abkühlen im Eisbad fiel die Titelverbindung als weißer Niederschlag aus. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit H₂O gewaschen und im Vakuum über P₂O₅ getrocknet. Ausbeute: 14,3 g (62%).
¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm] = 11,7 (s, 1H, -OH), 8,6 (d, 2H, AA' 4-Pyr), 7,5 (d, 2H, BB' 4-Pyr), 7,2 (m, 2H, 4-F-Phe), 6,9 (m, 2H, 4-F-Phe), 4,2 (s, 2H, -CH₂-);
 IR: 2727 cm⁻¹, 1597 cm⁻¹, 1504 cm⁻¹, 1442 cm⁻¹, 1413 cm⁻¹, 1334 cm⁻¹, 1306 cm⁻¹, 1223 cm⁻¹, 1159 cm⁻¹, 1094 cm⁻¹, 1075 cm⁻¹, 1006 cm⁻¹, 971 cm⁻¹, 933 cm⁻¹, 837 cm⁻¹, 827 cm⁻¹, 814 cm⁻¹, 782 cm⁻¹, 766 cm⁻¹, 731 cm⁻¹, 694 cm⁻¹, 668 cm⁻¹.

d) 2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridinyl)ethanon-O-[(4-methylphenyl)sulfonyl]oxim

[0084] 2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridinyl)ethanonoxim (0,04 Mol/10,1 g) wurde unter einer Argonatmosphäre in 50 ml absolutem Pyridin gelöst. Die Lösung wurde im Eisbad auf 0°C abgekühlt und unter Rühren portionsweise mit Toluolsulfonsäurechlorid (0,05 Mol/10,1 g) versetzt. Nach beendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Ansatz auf 500 ml Eiswasser gegossen. Die Titelverbindung fiel unter Rühren als weißer Niederschlag aus. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit H₂O gewaschen und im Trockenschrank bei 50°C getrocknet. Ausbeute: 14,9 g (88%).
¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm] = 8,6 (d, 2H, AA' 4-Pyr), 7,9 (m, 2H 4-Tos), 7,5 (d, 2H, BB' 4-Pyr), 7,4 (m, 2H 4-Tos), 7,1 (m, 2H 4-F-Phe), 6,9 (m, 2H 4-F-Phe), 4,1 (s, 2H -CH₂-), 2,5 (s, 3H -CH₃);
 IR: 2753 cm⁻¹, 1597 cm⁻¹, 1505 cm⁻¹, 1414 cm⁻¹, 1335 cm⁻¹, 1224 cm⁻¹, 1094 cm⁻¹, 1075 cm⁻¹, 1007 cm⁻¹, 934 cm⁻¹, 838 cm⁻¹, 827 cm⁻¹, 815 cm⁻¹, 783 cm⁻¹, 767 cm⁻¹, 732 cm⁻¹, 668 cm⁻¹, 655 cm⁻¹.

e) 5-(4-Fluorphenyl)-4-(4-pyridinyl)imidazol-2-thion

[0085] Unter Argonatmosphäre wurde 2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridinyl)ethanon-O-[(4-methylphenyl)sulfonyl]oxim (0,03 Mol/10,0 g) in 60 ml absolutem Ethanol gelöst. Der Ansatz wurde im Eisbad auf 0°C abgekühlt und tropfenweise mit eine frisch hergestellten Lösung aus Natrium (0,03 Mol/0,75 g) in 30 ml absolutem Ethanol versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 1,5 h bei 0°C gerührt. Nach Zugabe von 500 ml Diethylether wurde weitere 30 min gerührt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert und 4x mit je 50 ml Diethylether gewaschen. Die vereinigte etherische Phase wurde 3x mit je 90 ml HCl 10% extrahiert. Der wässrige Extrakt wurde auf 40 ml eingengt und mit KSCN (0,05 Mol/5,0 g) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend 1 h unter Rühren refluxiert. Beim Neutralisieren mit 270 ml 5% NaHCO₃ Lösung fiel die Titelverbindung als gelber Niederschlag aus. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit H₂O gewaschen und im Trockenschrank bei 60°C getrocknet. Ausbeute: 5,6 g (79%)
¹H-NMR ([D₆]DMSO): (CDCl₃) (1 : 1) δ[ppm] = 12,7 (d, 2H NH), 8,5 (d, 2H, AA' 4-Pyr), 7,5 (m, 2H 4-F-Phe), 7,3 (d, 2H, BB' 4-Pyr), 7,1 (m, 2H 4-F-Phe)
 IR: 1603 cm⁻¹, 1518 cm⁻¹, 1424 cm⁻¹, 1227 cm⁻¹, 1161 cm⁻¹, 1100 cm⁻¹, 1005 cm⁻¹, 845 cm⁻¹, 683 cm⁻¹

Allg. Vorschrift zur Synthese der 2-Thioether am Beispiel der 5-(4-Fluorphenyl)-4-(4-pyridinyl)imidazol-2-thioether

[0086] Unter Argonatmosphäre wurde 5-(4-Fluorphenyl)-4-(4-pyridinyl)imidazol-2-thion (0,001 Mol/0,271 g) in 20 ml absolutem Methanol gelöst. Danach wurde mit Natrium-ethanolat (0,0012 Mol/0,065 g) versetzt und 10 min gerührt. Zu der Vorlage wurde der jeweilige Bromaliphats (0,0011 Mol), gelöst in 10 ml absolutem Methanol, zugegeben. Danach wurde 4 h refluxiert und anschließend 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Neutralisation mit HCl 10% auf pH 7 wurde die Flüssigkeit im Vakuum abgetrennt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie aufgearbeitet (Fließmittel: CH₂Cl₂/EtOH 9 : 1; Kieselgel).

[0087] Nach diesem Verfahren wurden folgende Verbindungen erhalten:

Beispiel 21

5-(4-Fluorphenyl)-4-(4-pyridinyl)imidazol-2-thio-1-propan-2,3-diol

¹H-NMR ([D₆]DMSO) δ[ppm] = 12,8 (s 1H NH), 8,5 (d, 2H AA' 4-Pyr), 7,5 (m, 2H, 4-F-Phe), 7,3 (d, 2H, BB' 4-Pyr), 7,2

(m, 2H, 4-F-Phe), 5,3 (d, 1H, OH), 4,8 (t, 1H, OH), 3,7 (m, 2H CH₂-OH), 3,4 (m, 1H CH-OH), 3,1 (d, 2H CH₂)
 IR: 3401 cm⁻¹, 1604 cm⁻¹, 1542 cm⁻¹, 1505 cm⁻¹, 1423 cm⁻¹, 1371 cm⁻¹, 1230 cm⁻¹, 1157 cm⁻¹, 1063 cm⁻¹, 1002 cm⁻¹,
 968 cm⁻¹, 879 cm⁻¹, 832 cm⁻¹, 700 cm⁻¹, 679 cm⁻¹

Beispiel 22

5

5-(4-Fluorphenyl)-4-(4-pyridinyl)imidazol-2-thio-2-malonsäurediethylester

¹H-NMR ([D⁶]DMSO) δ[ppm] = 13,1 (s, 1H NH), 8,5 (d, 2H AA' 4-Pyr), 7,5-7,1 (m, 6H, Ar), 5,3 (s, 1H CH), 4,2 (m, 2H O-CH₂), 1,9 (t, 3H -CH₃)
 IR: 2962 cm⁻¹, 1758 cm⁻¹, 1604 cm⁻¹, 1506 cm⁻¹, 1366 cm⁻¹, 1233 cm⁻¹, 1171 cm⁻¹, 1096 cm⁻¹, 1023 cm⁻¹, 1002 cm⁻¹,
 971 cm⁻¹, 835 cm⁻¹, 698 cm⁻¹, 680 cm⁻¹

10

Beispiel 23

15

5-(4-Fluorphenyl)-4-(4-pyridinyl)imidazol-2-thio-3-butyrolacton

¹H-NMR ([D⁶]DMSO) δ[ppm] = 13,0 (s, 1H NH), 8,5 (d, 2H AA' 4-Pyr), 7,5-7,2 (m, 6H, AC), 7,3 (d, 2H BB' 4-Pyr), 7,2 (m, 2H 4-F-Phe), 4,5 (t, 1H S-CH), 4,3 (t, 2H O-CH₂), 2,7 (m, 2H -CH₂-)
 IR: 2638 cm⁻¹, 1773 cm⁻¹, 1601 cm⁻¹, 1508 cm⁻¹, 1372 cm⁻¹, 1271 cm⁻¹, 1160 cm⁻¹, 1063 cm⁻¹, 1005 cm⁻¹, 968 cm⁻¹,
 834 cm⁻¹, 814 cm⁻¹, 698 cm⁻¹, 685 cm⁻¹

20

Beispiel 24

5-(4-Fluorphenyl)-4-(4-pyridinyl)imidazol-2-thio-2-butansäure-4-ol

25

¹H-NMR ([D⁶]DMSO) δ[ppm] = 13,0 (s, 1H NH), 8,5 (d, 2H AA' 4-Pyr), 7,5 (m, 2H 4-F-Phe), 7,3 (d, 2H BB' 4-Pyr), 7,2 (m, 2H 4-F-Phe), 4,5 (t, 1H -CH), 4,3 (m, 2H -CH₂OH), 2,7 (m, 2H -CH₂-)
 IR: 2607 cm⁻¹, 1771 cm⁻¹, 1601 cm⁻¹, 1507 cm⁻¹, 1412 cm⁻¹, 1372 cm⁻¹, 1217 cm⁻¹, 1160 cm⁻¹, 1063 cm⁻¹, 1005 cm⁻¹,
 968 cm⁻¹, 833 cm⁻¹, 814 cm⁻¹, 697 cm⁻¹, 684 cm⁻¹

30

Beispiel 25

5-(4-fluorphenyl)-4-(4-pyridinyl)imidazol-2-thio-5-valeriansäuremethylester

35

¹H-NMR ([D⁶]DMSO) δ[ppm] = 12,7 (s, 1H NH), 8,4 (d, 2H AA' 4-Pyr), 7,5 (m, 2H 4-F-Phe), 7,3 (d, 2H BB' 4-Pyr), 7,2 (m, 2H 4-F-Phe), 3,5 (s, 3H -CH₃), 3,1 (t, 2H S-CH₂), 2,3 (t, 2H -CH₂-CO), 1,6 (m, 4H -CH₂-CH₂-)
 IR: 2631 cm⁻¹, 1732 cm⁻¹, 1599 cm⁻¹, 1541 cm⁻¹, 1508 cm⁻¹, 1426 cm⁻¹, 1369 cm⁻¹, 1253 cm⁻¹, 1222 cm⁻¹, 1160 cm⁻¹,
 1092 cm⁻¹, 1063 cm⁻¹, 1004 cm⁻¹, 966 cm⁻¹, 833 cm⁻¹, 815 cm⁻¹, 745 cm⁻¹, 727 cm⁻¹, 699 cm⁻¹, 686 cm⁻¹

40

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der Imidazol-2-thioether am Beispiel der 5-(4-Fluorphenyl)-4-(4-pyridinyl)-3-methylimidazol-2-thioether

a) 1-(4-Fluorphenyl)-2-Pyridin-4-yl-ethan-1,2-dion-1-oxim

45

[0088] 2-(4-Fluorphenyl)-1-pyridin-4-yl-ethanon (0,04 Mol/8,6 g) (hergestellt wie Beispiel 20, Stufen (a) und (b), beschrieben) wurde in 80 ml Eisessig gelöst. Anschließend wurde NaNO₂ (0,04 Mol/2,76 g), gelöst in minimalst möglicher Menge H₂O, unter Eiskühlung und Rühren zugetropft. Danach wurde 2 h bei 0°C weitergerührt. Anschließend wurden 500 ml H₂O zugegeben und bei Raumtemperatur erneut 1 h gerührt. Dabei fiel die Titelverbindung als weißes Pulver aus. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit H₂O gewaschen und im Vakuum über P₂O₅ getrocknet. Ausbeute: 5,9 g (60%)
¹H-NMR ([D⁶]DMSO) δ[ppm] = 13,0 (s, 1H -OH), 8,7 (d, 2H AA' 4-Pyr), 7,7 (m, 2H 4-F-Phe), 7,5 (d, 2H BB' 4-Pyr), 7,3 (m, 2H 4-F-Phe), 3,3 (s, 1H -CH)

50

b) 5-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-4-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ol

55

[0089] 1-(4-Fluorphenyl)-2-pyridin-4-yl-ethan-1,2-dione-1-oxim (0,0123 Mol/3,0 g) wurde in 40 ml absolutem Ethanol suspendiert. N,N,N-Trimethyltriazin (0,0123 Mol/1,59 g), gelöst in 10 ml absolutem Ethanol, wurde zugetropft. Danach wurde der Ansatz 12 h unter starkem Rühren refluxiert. Anschließend wurde der Ansatz 12 h in den Kühlschrank gestellt, wobei die Titelverbindung als weißer Niederschlag ausfiel. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit Diethylether gewaschen. Ausbeute: 2,4 g (76,2%)
¹H-NMR ([D⁶]DMSO) δ[ppm] = 13,0 (s, 1H NH), 8,6 (d, 2H AA' 4-Pyr), 7,5 (m, 2H 4-F-Phe), 7,4 (d, 2H BB' 4-Pyr), 7,2 (m, 2H 4-F-Phe), 3,5 (s, 3H N-CH₃)

60

c) 5-4-Fluorphenyl-1-methyl-4-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-thiol

65

[0090] 4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ol (0,01 Mol/2,7 g) wurde in 40 ml CHCl₃ gelöst und im Eisbad auf 0°C gekühlt. Danach wurde Tetramethylcyclobutan-1,3-thion (0,01 Mol/1,77 g), gelöst in CHCl₃, zugegetropft. Anschließend wurde der Ansatz 10 Minuten bei 0°C und danach 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach

wurde der Ansatz im Vakuum zu einem braunen dickflüssigen Öl eingeengt. Nach Zugabe von Diethylether fiel die Titelverbindung als gelber Niederschlag aus. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Aceton und anschließend mit Petrolether gewaschen. Ausbeute: 2,57 g (90%)

¹H-NMR ([D⁶]DMSO): δ[ppm] = 13,0 (s, 1H NH), 8,6 (d, 2H AA'4-Pyr), 7,4 (m, 2H 4-F-Phe), 7,2 (d, 2H BB'4-Pyr), 7,1 (m, 2H 4-F-Phe), 3,4 (s, 3H N-CH₃)

d) 5-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-4-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-thioether

[0091] 5-(4-Fluorphenyl)-4-(4-pyridinyl)-3-methylimidazol-2-thion (0,002 Mol/0,572 g) und K₂CO₃ (0,0024 Mol/0,188 g) wurden in 40 ml absolutem Methanol in absolutem Methanol, zugetropft. Der Ansatz wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgetrennt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie aufgearbeitet (Fließmittel: CH₂Cl₂/EtOH 9 : 1; Kieselgel).

[0092] Nach diesem Verfahren wurden folgende Verbindungen erhalten:

Beispiel 26

1-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]-propan-2-one

¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm] = 8,7 (d, 2H AA'4-Pyr), 7,3 (m, 2H 4-F-Phe), 7,2 (d, 2H BB'4-Pyr), 6,9 (m, 2H 4-F-Phe), 4,1 (s, 2H S-CH₂), 3,5 (s, 3H N-CH₃), 2,4 (s, 3H CO-CH₃).

Beispiel 27

1-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]-N,N-dimethylacetamid

¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm] = 8,7 (d, 2H AA'4-Pyr), 7,3 (m, 2H 4-F-Phe), 7,2 (d, 2H BB'4-Pyr), 6,9 (m, 2H 4-F-Phe), 4,2 (s, 2H S-CH₂), 3,5 (s, 3H N-CH₃), 3,0 (s, 3H N-CH₃), 2,9 (s, 3H N-CH₃).

Beispiel 28

3-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]-pentan-2,4-dion

¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm] = 8,7 (d, 2H AA'4-Pyr), 7,3 (m, 2H 4-F-Phe), 7,2 (d, 2H BB'4-Pyr), 6,9 (m, 2H 4-F-Phe), 3,5 (s, 3H N-CH₃), 2,5 (s, 6[H N-CH₃]₂) Enol Signal nicht sichtbar.

Beispiel 29

2-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]-3-oxobutansäureethylester

¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm] = 13,7 (s, 0,5H OH), 8,6 (d, 2H AA'4-Pyr), 7,3 (m, 2H 4-F-Phe), 7,2 (d, 2H BB'4-Pyr), 6,9 (m, 2H 4-F-Phe), 5,3 (s, 0,5 H CH), 4,3 (m, 2H O-CH₂), 3,6 (s, 3H N-CH₃), 2,5 (s, 3H CO-CH₃), 1,2 (t, 3H -CH₃)

Beispiel 30

4-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]-3-oxobutansäureethylester

¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm] = 8,7 (d, 2H AA'4-Pyr), 7,3 (m, 2H 4-F-Phe), 7,2 (d, 2H BB'4-Pyr), 6,9 (m, 2H 4-F-Phe), 4,2 (s, 2H CO-CH₂), 4,1 (m, 2H O-CH₂), 3,6 (s, 2H CO-CH₂-CO), 3,5 (s, 3H N-CH₃), 1,2 (t, 3H -CH₃)

Beispiel 31

4-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]-but-2-ensäuremethylester

¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm] = 8,7 (d, 2H), 7,3 (m, 2H), 7,2 (d, 2H), 6,9 (m, 2H), 6,8 (d 1H), 5,9 (d 1H), 3,9 (d 2H), 3,7 (s 3H), 3,5 (s 3H)

Beispiel 32

2-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]-1-morpholin-4-yl-ethanon

¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm] = 8,7 (d, 2H), 7,3 (m, 2H), 7,2 (d, 2H), 6,9 (m, 2H), 4,2 (s 2H), 3,7 (m 8H), 3,6 (s 3H)

Beispiel 33

2-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]-1-piperidin-1-yl-ethanon

¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm] = 8,7 (d, 2H), 7,3 (m, 2H), 7,2 (d, 2H), 6,9 (m, 2H), 4,2 (s 2H), 3,6 (m 4H), 3,5 (3H), 1,6 (m 6H)

DE 102 22 103 A 1

Beispiel 34

2-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]-1-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-ethanon

¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm] = 8,7 (d, 2H), 7,3 (m, 2H), 7,2 (d, 2H), 6,9 (m, 2H), 4,2 (s 2H), 3,9 (m 4H), 3,5 (s 3H), 1,9 (m 1H), 1,6 (s 1H), 1,5 (m 4H) 5

Beispiel 35

3-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]-propionsäureethylester 10

¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm] = 8,7 (d, 2H), 7,3 (m, 2H), 7,2 (d, 2H), 6,9 (m, 2H), 4,1 (q 2H), 3,5 (s 3H), 3,4 (t 2H), 2,2 (t 2H), 1,3 (t 3H)

Beispiel 36

2-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]-essigsäure 15

¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm] = 8,7 (d, 2H), 7,4 (m, 2H), 7,3 (d, 2H), 7,0 (m, 2H), 4,0 (s 2H), 3,4 (s 3H) OH nicht sichtbar 20

Beispiel 37

3-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]-propionsäure

¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm] = 8,7 (d, 2H), 7,4 (m, 2H), 7,3 (d, 2H), 7,0 (m, 2H), 3,4 (s 3H), 3,3 (t 2H), 2,7 (t 2H) OH nicht sichtbar 25

Beispiel 38

1-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]-pentan-2,4-dion 30

¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm] = 8,7 (d, 2H), 7,3 (m, 2H), 7,2 (d, 2H), 6,9 (m, 2H), 5,7 (s 1H), 3,9 (s 2H), 3,5 (s 3H), 2,2 (s 2H), 2,0 (s 3H)

Beispiel 39

4-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]-butansäure 35

¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm] = 8,7 (d, 2H), 7,3 (m, 2H), 7,2 (d, 2H), 6,9 (m, 2H), 3,5 (s 3H), 3,3 (t 2H), 2,6 (t 2H), 2,1 (m 2H) 40

Beispiel 40

2-(4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl)-N-(2-hydroxy-1,1-bis-hydroxymethyl-ethyl)-acetamid 45

¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm] = 8,7 (d, 2H), 7,2 (m, 2H), 7,1 (d, 2H), 6,9 (m, 2H), 11,3 (s 1H), 4,7 (s 2H), 3,7 (s 3H), 3,6 (m 6H), 2,1 (s 3H)

Beispiel 41

2-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]-N,N-bis-2-hydroxy-ethyl)-acetamid 50

¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm] = 8,6 (d, 2H), 7,2 (m, 2H), 7,1 (d, 2H), 6,9 (m, 2H), 4,2 (s 2H), 3,7 (m 4H), 3,6 (m 4H), 3,5 (s 3H), 2,3 (s 2H) 55

Beispiel 42

N-(2,3-Dihydroxypropyl)-2-[4-(4-fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]-acetamid 60

¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm] = 8,7 (d, 2H), 7,3 (m, 2H), 7,2 (d, 2H), 6,9 (m, 2H), 11,2 (s 1H), 3,8 (m 5H), 3,6 (s 3H), 3,5 (s 2H), 2,1 (s 2H) 65

Beispiel 43

3-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]-N-(2-hydroxy-1,1-bis-hydroxymethyl-ethyl)-propionamid

¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm] = 8,6 (d, 2H), 7,3 (m, 2H), 7,2 (d, 2H), 6,9 (m, 2H), 11,3 (s 1H), 3,7 (s 3H), 3,6 (m 6H), 3,4 (t 2H), 2,8 (t 2H), 2,1 (s 3H)

Beispiel 44

3-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]-N,N-bis-(2-hydroxy-ethyl)-propionamid

¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm] = 8,6 (d, 2H), 7,3 (m, 2H), 7,2 (d, 2H), 6,9 (m, 2H), 3,8 (m 4H), 3,8 (m 4H), 3,6 (m 4H), 3,5 (s 3H), 3,3 (t 2H), 2,8 (t 2H), 2,3 (s 2H)

Beispiel 45

3-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]-2-oxo-propionsäureethylester

¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm] = 8,7 (d, 2H), 7,2 (m, 2H), 7,1 (d, 2H), 6,8 (m, 2H), 4,2 (q 2H), 3,8 (s 2H), 3,6 (s 3H), 1,2 (t 3H)

Beispiel 46

4-[2-(2-Chlor-ethylsulfanyl)-5-(4-fluorphenyl)-3-methyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin

¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm] = 8,7 (d, 2H), 7,4 (m, 2H), 7,2 (d, 2H), 6,9 (m, 2H), 3,9 (t 2H), 3,6 (t 2H), 3,5 (s 3H)

Beispiel 47

4-[2-(3-Chlor-propylsulfanyl)-5-(4-fluorphenyl)-3-methyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin

¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm] = 8,7 (d, 2H), 7,3 (m, 2H), 7,2 (d, 2H), 6,9 (m, 2H), 3,7 (t 2H), 3,5 (s 3H), 3,4 (t 2H), 2,3 (m 2H)

Beispiel 48

2-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]-ethylamin

¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm] = 8,7 (d, 2H), 7,3 (m, 2H), 7,2 (d, 2H), 6,9 (m, 2H), 3,5 (s 3H), 3,3 (t 2H), 3,0 (t 2H), 1,7 (s 2H)

Beispiel 49

2-[2-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]-ethyl]-isoindol-1,3-dion

¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm] = 8,7 (d, 2H), 8,1 (d 2H), 7,7 (m 2H), 7,4 (m, 2H), 7,2 (d, 2H), 6,9 (m, 2H), 4,0 (t 2H), 3,2 (t 2H)

Beispiel 50

3-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]-propylamin

¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm] = 8,7 (d, 2H), 7,3 (m, 2H), 7,2 (d, 2H), 6,9 (m, 2H), 3,5 (s 3H), 3,3 (t 2H), 2,9 (m 2H), 2,1 (t 2H), 1,6 (s 2H)

Beispiel 51

2-[3-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]-propyl]-isoindol-1,3-dion

¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm] = 8,7 (d, 2H), 8,1 (d 2H), 7,7 (m 2H), 7,4 (m, 2H), 7,2 (d, 2H), 6,9 (m, 2H), 3,6 (t 2H), 2,9 (t 2H), 2,0 (m 2H)

Beispiel 52

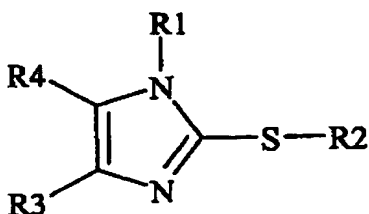
4-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]-N,N-dimethyl-3-oxo-butansäureamid

¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm] = 8,7 (d, 2H), 7,3 (m, 2H), 7,2 (d, 2H), 6,9 (m, 2H), 5,9 (s 1H), 3,5 (s 3H), 3,2 (s 3H), 3,0 (s

3H), 2,4 (s 3H)

Patentansprüche

1. 2-Thio-substituierte Imidazolderivate der Formel I



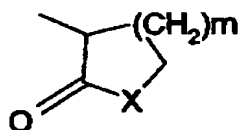
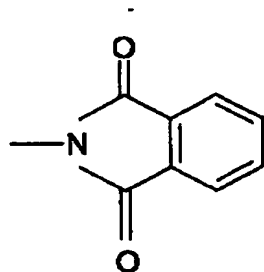
worin

R¹ ausgewählt ist unter:

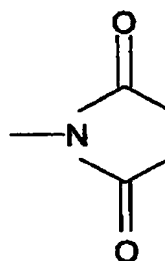
H;

C₁-C₆-Alkyl, das gegebenenfalls durch eine oder zwei Hydroxy- oder C₁-C₄-Alkoxygruppen, oder einen nicht-aromatischen heterocyclischen Rest mit 5 oder 6 Ringatomen und 1 oder 2 Heteroatomen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter N, O und S, substituiert ist,C₂-C₆-Alkenyl,C₃-C₆-Cycloalkyl,Aryl, das gegebenenfalls durch ein oder mehrere Halogenatome oder eine C₁-C₄-Alkylsulfanylgruppe substituiert ist,Amino-C₁-C₄-alkyl, wobei die Aminogruppe gegebenenfalls durch ein oder zwei C₁-C₄-Alkylgruppen substituiert ist,Aminoaryl, wobei die Aminogruppe gegebenenfalls durch ein oder zwei C₁-C₄-Alkylgruppen substituiert ist,Aryl-C₁-C₄-alkyl odereinem aromatischen oder nicht-aromatischen heterocyclischen Rest mit 5 oder 6 Ringatomen und 1 oder 2 Heteroatomen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter N, O und S, der gegebenenfalls durch 1, 2, 3 oder 4 C₁-C₄-Alkylgruppen, eine Aryl- oder Aryl-C₁-C₄-alkylgruppe substituiert ist,R² ausgewählt ist unter:a) C₁-C₆-Alkyl, das mit 1, 2 oder 3 Hydroxylgruppen, Halogenatomen, NR⁵R⁶ oder C₁-C₄-Alkoxygruppen substituiert ist, wobei R⁵ für H, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl-C₁-C₄-alkyl oder Phenyl steht und R⁶ für H oder C₁-C₆-Alkyl steht,b) C₁-C₆-Alkyl, das mit 1, 2 oder 3 Resten der Formel -COOR⁵ substituiert ist, wobei R⁵ für H, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl-C₁-C₄-alkyl oder Phenyl steht,c) C₁-C₆-Alkyl, das mit mindestens einem Rest der Formel -COOR⁵ und mindestens einer Hydroxylgruppe substituiert ist, wobei R⁵ für H, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl-C₁-C₄-alkyl oder Phenyl steht,

d) einem Rest der Formel II

worin X für O oder NR⁶ steht, m für 1 oder 2 steht und R⁶ für H oder C₁-C₆-Alkyl steht,e) C₁-C₆-alkyl, das mit einem Rest der Formeln III oder IV

III



IV

substituiert ist,

f) inem Rest der Formel

-(CH₂)-CO-R'worin R⁷ für C₁-C₃-Alkyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl steht und n für 1, 2 oder 3 steht,

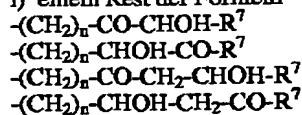
g) einem Rest der Formel

-(CH₂)_n-CO-CH₂-CO-R'

worin R^7 für C_1 - C_3 -Alkyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl steht und n für 1, 2 oder 3 steht,
h) einem Rest der Formel

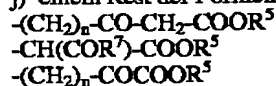


worin die Reste R^7 , die gleich oder verschieden sind, für C_1 - C_3 -Alkyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl stehen,
i) einem Rest der Formeln



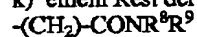
worin R^7 für C_1 - C_3 -Alkyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl steht und n für 1, 2 oder 3 steht,

j) einem Rest der Formeln



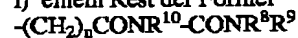
worin R^5 für H, C_1 - C_6 -Alkyl, Phenyl- C_1 - C_4 -alkyl oder Phenyl steht, R^7 für C_1 - C_3 -Alkyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl steht und n für 1, 2 oder 3 steht,

k) einem Rest der Formel



worin R^8 und R^9 , die gleich oder verschieden sein können, für H, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkyl, das mit einer, zwei oder drei Hydroxylgruppen substituiert ist, C_1 - C_6 -Alkyl, das mit einer COOH-Gruppe substituiert ist, Phenyl oder Benzyl stehen oder R^8 und R^9 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für einen gesättigten Heterozyklus stehen, der 5 oder 6 Ringatome und ein oder zwei Heteroatome aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter N, O und S und n für 1, 2 oder 3 steht, und der mit einer oder zwei Gruppen substituiert sein kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter C_1 - C_6 -Alkyl und Hydroxy,

l) einem Rest der Formel



worin R^8 und R^9 , die gleich oder verschieden sein können, für H, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkyl, das mit einer oder zwei Hydroxylgruppen substituiert ist, C_1 - C_6 -Alkyl, das mit einer COOH-Gruppe substituiert ist, Phenyl oder Benzyl stehen oder R^8 und R^9 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für einen gesättigten Heterozyklus stehen, der 5 oder 6 Ringatome und ein oder zwei Heteroatome aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter N, O und S und n für 1, 2 oder 3 steht und R^{10} für H oder C_1 - C_6 -Alkyl steht, m) C_2 - C_6 -Alkenyl, das mit einer oder zwei Gruppen der Formel $-\text{COOR}^5$ substituiert ist, wobei R^5 für H, C_1 - C_6 -Alkyl, Phenyl oder Benzyl steht,

einer der Reste R^3 und R^4 für C_1 - C_6 -Alkyl oder einen aromatischen heterocyclischen Rest mit 5 oder 6 Ringatomen und 1 oder 2 Heteroatomen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter N, O und S, steht, wobei der aromatische heterocyclische Rest 1 oder 2 Substituenten aufweisen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter C_1 - C_6 -Alkyl, Amino, C_1 - C_4 -Alkylamino, Di- C_1 - C_4 -alkylamino, Phenyl- C_1 - C_4 -alkylamino und $R^{11}\text{CONR}^{12}$, worin R^{11} für C_1 - C_4 -Alkyl, Phenyl, das einen oder zwei Substituenten aufweisen kann, die unabhängig voneinander unter C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy und Halogen ausgewählt sind, oder C_3 - C_6 -Cycloalkyl steht und R^{12} für H, C_1 - C_4 -Alkyl oder Benzyl steht, und der zweite der Reste R^3 und R^4 für C_1 - C_6 -Alkyl oder Aryl steht, das gegebenenfalls durch ein Halogenatom substituiert ist, wobei nur einer der Reste R^3 und R^4 für C_1 - C_6 -Alkyl stehen kann, und die optischen Isomere und physiologisch verträglichen Salze davon.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei R^2 für eine C_1 - C_6 -Alkylgruppe steht, die mit 1 oder 2 Hydroxylgruppen, 1 oder 2 $-\text{COOR}^5$ -Gruppen oder einer Hydroxylgruppe und einer $-\text{COOR}^5$ -Gruppe substituiert ist, wobei R^5 für H oder C_1 - C_6 -Alkyl steht.

3. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei R^2 für einen der im Anspruch 1 unter g), h) oder j) aufgeführten Reste steht.

4. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei R^2 für einen Rest der Formel $-(\text{CH}_2)_n\text{CONR}^8\text{R}^9$ steht, wobei n, R^8 und R^9 die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen.

5. Verbindung nach Anspruch 4, wobei R^8 für H und R^9 für C_1 - C_6 -Alkyl steht, das mit 1, 2 oder 3 Hydroxylgruppen substituiert ist.

6. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei R^1 für C_1 - C_3 -Alkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, oder 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyl steht.

7. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei einer der Reste R^3 und R^4 für Halogensubstituiertes Phenyl und der zweite der Reste R^3 und R^4 für Pyridyl steht, das gegebenenfalls 1 oder 2 Substituenten aufweisen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter C_1 - C_6 -Alkyl, Amino, C_1 - C_4 -Alkylamino, Di- C_1 - C_4 -alkylamino, Phenyl- C_1 - C_4 -alkylamino und $R^{11}\text{CONR}^{12}$, worin R^{11} für C_1 - C_4 -Alkyl, Phenyl, das einen oder zwei Substituenten aufweisen kann, die unabhängig voneinander unter C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy und Halogen ausgewählt sind, oder C_3 - C_6 -Cycloalkyl steht und R^{12} für H, C_1 - C_4 -Alkyl oder Benzyl steht.

8. Verbindungen nach Anspruch 7, wobei einer der Reste R^3 und R^4 für 4-Fluorphenyl und der zweite der Reste R^3 und R^4 für 4-Pyridyl steht, das gegebenenfalls 1 oder 2 Substituenten aufweisen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter C_1 - C_6 -Alkyl, Amino, C_1 - C_4 -Alkylamino, Di- C_1 - C_4 -alkylamino, Phenyl- C_1 - C_4 -alkylamino und $R^{11}\text{CONR}^{12}$, worin R^{11} für C_1 - C_4 -Alkyl, Phenyl, das einen oder zwei Substituenten aufweisen kann, die unabhängig voneinander unter C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy und Halogen ausgewählt sind, oder C_3 - C_6 -Cycloalkyl steht

und R¹² für H, C₁-C₄-Alkyl oder Benzyl steht.

9. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei R⁴ für Pyridyl steht, das substituiert ist durch Amino, C₁-C₄-Alkylamino, Phenyl-C₁-C₄-alkylamino oder R¹¹CONR¹².

10. Verbindungen nach Anspruch 9, wobei R⁴ für 4-Pyridyl steht, das substituiert ist durch Amino, C₁-C₄-Alkylamino, Phenyl-C₁-C₄-alkylamino oder R¹¹CONR¹².

11. Verbindungen nach Anspruch 10, wobei R⁴ für 4-Pyridyl steht, das substituiert ist durch Phenyl-C₁-C₄-alkylamino.

12. Pharmazeutische Mittel, enthaltend wenigstens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, gegebenenfalls zusammen mit ein oder mehreren pharmazeutisch akzeptablen Träger- und/oder Zusatzstoffen.

13. Verwendung wenigstens einer der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 11 zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels zur Behandlung von Erkrankungen, die mit einer Störung des Immunsystems im Zusammenhang stehen.

14. Verfahren zur Behandlung von Erkrankungen, die mit einer Störung des Immunsystems im Zusammenhang stehen, wobei man einer Person die einer derartigen Behandlung bedarf, eine immunmodulierend wirkende und oder die Cytokinfreisetzung hemmende Menge einer Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 11 verabreicht.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -

BERICHTIGTE FASSUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
27. November 2003 (27.11.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2003/097633 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 401/04,
405/14, 401/14, A61K 31/4164, A61P 37/02

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/005172

(22) Internationales Anmeldedatum:
16. Mai 2003 (16.05.2003)

(25) Elnreicherungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 22 103.0 17. Mai 2002 (17.05.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): MERCKLE GMBH [DE/DE]; Graf-Arco-Strasse 3,
89079 Ulm (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LAUFER, Stefan
[DE/DE]; Karlstrasse 65/2, 89143 Blaubeuren (DE).
STRIEGEL, Hans-Günter [DE/DE]; Ulmer Strasse
6/7, 89134 Blaustein (DE). ALBRECHT, Wolfgang
[DE/DE]; Alfred-Mendler-Weg 25/1, 89075 Ulm (DE).
TOLLMANN, Karola [DE/DE]; Limburgerstrasse 18,
65611 Brechen (DE).

(74) Anwälte: KINZEBACH, Werner usw.; Reitstötter,
Kinzebach & Partner (GbR), Sternwarstrasse 4, 81679
München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

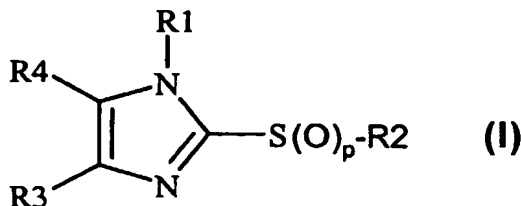
(48) Datum der Veröffentlichung dieser berichtigten
Fassung: 1. April 2004

(15) Informationen zur Berichtigung:
siehe PCT Gazette Nr. 14/2004 vom 1. April 2004, Sec-
tion II

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: 2-THIO-SUBSTITUTED IMIDAZOLE DERIVATIVES AND THEIR USE IN PHARMACEUTICS

(54) Bezeichnung: 2-THIO-SUBSTITUIERTE IMIDAZOLDERIVATE UND IHRE VERWENDUNG IN DER PHARMAZIE



(57) Abstract: The invention relates to 2-thio-substituted imidazole derivatives of formula (I), wherein radicals R₁, R₂, R₃, R₄ and p have the meanings as cited in the description. The inventive compounds comprise an immunomodulating effect and/or an action that inhibits the release of cytokine, and are thus suited for treating diseases associated with a disorder of the immune system.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft 2-Thio-substituierte Imidazolderivate der Formel (I) to worin die Reste R₁, R₂, R₃, R₄ und p die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen

besitzen. Die erfindungsgemässen Verbindungen besitzen eine immunmodulierende und/oder die Cytokinfreisetzung hemmende Wirkung und sind daher geeignet zur Behandlung von Erkrankungen, die mit einer Störung des Immunsystems im Zusammenhang stehen.

WO 2003/097633 A1

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
27. November 2003 (27.11.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/097633 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: **C07D 401/04**,
405/14, 401/14, A61K 31/4164, A61P 37/02

(74) Anwälte: **KINZEBACH, Werner** usw.; Reitstötter,
Kinzebach & Partner (GbR), Sternwarstrasse 4, 81679
München (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP03/05172**

(22) Internationales Anmeldedatum:
16. Mai 2003 (16.05.2003)

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(30) Angaben zur Priorität:
102 22 103.0 17. Mai 2002 (17.05.2002) **DE**

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **MARCKLE GMBH** [DE/DE]; Graf-Arco-Strasse 3,
89079 Ulm (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **LAUFER, Stefan**
[DE/DE]; Karlstrasse 65/2, 89143 Blaubeuren (DE).
STRIEGEL, Hans-Günter [DE/DE]; Ulmer Strasse
6/7, 89134 Blaustein (DE). **ALBRECHT, Wolfgang**
[DE/DE]; Alfred-Mendler-Weg 25/1, 89075 Ulm (DE).
TOLLMANN, Karola [DE/DE]; Limburgerstrasse 18,
65611 Brechen (DE).

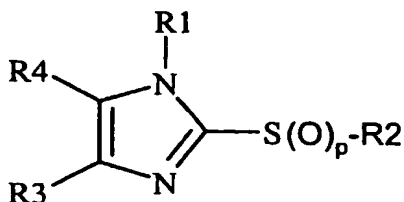
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: 2-THIO-SUBSTITUTED IMIDAZOLE DERIVATIVES AND THEIR USE IN PHARMACEUTICS

(54) Bezeichnung: 2-THIO-SUBSTITUIERTE IMIDAZOLDERIVATE UND IHRE VERWENDUNG IN DER PHARMAZIE



(I)

(57) Abstract: The invention relates to 2-thio-substituted imidazole derivatives of formula (I), wherein radicals R_1 , R_2 , R_3 , R_4 and p have the meanings as cited in the description. The inventive compounds comprise an immunomodulating effect and/or an action that inhibits the release of cytokine, and are thus suited for treating diseases associated with a disorder of the immune system.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft 2-Thio-substituierte Imidazolderivate der Formel (I) to worin die Reste R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und p die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen besitzen. Die erfindungsgemässen Verbindungen besitzen eine immunmodulierende und/oder die Cytokinfreisetzung hemmende Wirkung und sind daher geeignet zur Behandlung von Erkrankungen, die mit einer Störung des Immunsystems im Zusammenhang stehen.

WO 03/097633 A1

2-Thio-substituierte Imidazolderivate und ihre Verwendung in der Pharmazie

Die vorliegende Erfindung betrifft 2-Thio-substituierte Imidazolderivate mit immunmodulierender und die Cytokinfreisetzung hemmender Wirkung, pharmazeutische Mittel, welche diese Verbindungen enthalten, und ihre Verwendung in der Pharmazie.

Pharmakologisch wirksame Imidazolverbindungen mit antiinflammatorischer Aktivität sind bereits bekannt. So wurden unter anderem Verbindungen mit 4,5-Di(hetero)aryl-imidazol-Elementen näher untersucht und verschiedene pharmazeutische Wirkungen davon beschrieben. Es sind auch Verbindungen bekannt, die an der 2-Position eine Substitution aufweisen. Das US-Patent 4,585,771 offenbart 4,5-Diphenylimidazolderivate, die an der 2-Position mit einem Pyrrolyl-, Indolyl-, Imidazolyl- oder Thiazolylrest substituiert sind und eine antiinflammatorische und antiallergische Aktivität besitzen. Die US-Patente 4,528,298 und 4,402,960 beschreiben 4,5-Di(hetero)arylimidazolderivate, die an der 2-Position über eine Thio-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe mit einem Phenyl-, Pyridyl-, N-Oxypyridyl-, Pyrimidyl-, Thiazolyl- oder Thienylrest substituiert sind, und eine antiinflammatorische und antiallergische Aktivität besitzen. Die US-Patente 4,461,770, 4,608,382 und 4,584,310 beschreiben 4-(5-Aryl)-5-(4-heteroaryl)-imidazolderivate, die an der 2-Position über eine Thio-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe mit einem substituierten oder nicht-substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoff substituiert sind, und unter anderem eine antiinflammatorische Wirkung haben.

Die WO 00/17192 betrifft 4-Heteroaryl-5-phenylimidazolderivate, die an der 2-Position mit einer Phenylalkylthiogruppe substituiert sind. Diese Verbindungen wirken als Entzündungshemmstoffe und Hemmstoffe der Cytokinfreisetzung. Die WO 99/03837 und WO 93/14081 beschreiben 2-substituierte Imidazole, die die Synthese einer Anzahl inflammatorischer Cytokine hemmen. Die in der WO 93/14081 beschriebenen Verbindungen weisen in der 2-Position einen über ein Schwefelatom gebundenen, phosphorhaltigen Substituenten oder einen Aryl- oder Heteroarylsubstituenten auf. Die WO 91/10662 beschreibt Imidazolderivate, welche die Acyl-Coenzyme A:Cholesterol-O-acyltransferase und die Bindung von Thromboxan TxA_2 inhibieren. Die WO 95/00501 beschreibt Imidazolderivate, die als Cyclooxygenaseinhibitoren brauchbar sind. Die in der US 4,440,776; 4,355,039 und 4,269,847 beschriebenen Imidazolderivate besitzen antiinflammatorische, antiallergische und immunstimulierende Wirkung. Die DE 35 04 678 beschreibt Imidazolderivate, die zur Behandlung von atherosklerotischen, thromboembolischen, entzündlichen und mit dem Lipidstoffwechsel zusammenhängenden Krankheiten

brauchbar sind. Die GB 1 564 184 beschreibt 2-Polyfluoro-C₁-C₂-alkylsubstituierte Imidazolverbindungen mit antiinflammatorischer Wirkung. Auch die WO 96/03387 und WO 02/066485 beschreiben substituierte Imidazolverbindungen mit antiinflammatorischer Wirkung.

5

J. Med. Chem. 1996, 39, 3927-37 beschreibt Verbindungen mit 5-Lipoxygenase- und Cyclooxygenase-inhibierender Wirkung, wobei 2-(4-Methylsulfinylphenyl)-4-(4-fluorphenyl)-5-(pyrid-4-yl)-imidazol auch eine Cytokin-inhibierende Wirkung besitzt. Weitere 2-thiosubstituierte Imidazolderivate sind beschrieben in EP 372 445, US 4,190,666, GB 1 155 580, JP 01-040 467, Acta Chim. 1969, 61, 69 - 77 und J. prakt. Chem. 1972, 314, 785 - 792.

10

Es wurde gefunden, dass die bekannten Verbindungen nicht stabil und schwer zu verarbeiten sind oder eine geringe Wirksamkeit aufweisen.

15

Trotz der zahlreichen bekannten Verbindungen besteht daher weiterhin ein Bedarf nach Verbindungen mit antiinflammatorischer Wirkung, die die Cytokinfreisetzung hemmen.

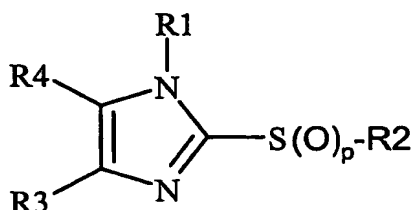
20

Die Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung solcher Verbindungen.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass bestimmte 2-substituierte Imidazolderivate stabile, leicht zu verarbeitende Verbindungen darstellen, die eine hohe immunmodulierende und/oder die Cytokinfreisetzung hemmende Wirksamkeit aufweisen.

25

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher die 2-thio-substituierten Imidazolderivate der Formel I



30

worin R¹, R², R³, R⁴ und n folgende Bedeutungen besitzen:

35

R¹ steht für H oder C₁-C₆-Alkyl ,

R² ist ausgewählt unter:

a) C₁-C₆-Alkyl, das mit 1, 2 oder 3 Hydroxylgruppen, Halogenatomen, NR⁵R⁶ oder C₁-C₄-Alkoxygruppen substituiert ist, wobei R⁵ für H, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl-C₁-C₆-alkyl oder Phenyl steht und R⁶ für H, C₁-C₆-Alkyl steht. Die Hydroxylgruppen, die substituierten oder unsubstituierten Aminogruppen und die Alkoxygruppen befinden sich dabei an verschiedenen Kohlenstoffatomen der Alkylgruppe. Vorzugsweise ist die Alkylgruppe mit 2 oder 3 Hydroxylgruppen substituiert, und besonders bevorzugt weist die Alkylgruppe 2 oder 3 Kohlenstoffatome auf. Ein bevorzugtes Beispiel für einen derartigen Rest ist ein Rest der Formel -CH₂-CHOH-CH₂OH.

b) C₁-C₆-Alkyl, das mit 1, 2 oder 3 Resten der Formel -COOR⁵ substituiert ist, wobei R⁵ für H, C₁-C₆-alkyl, Phenyl-C₁-C₄-alkyl oder Phenyl steht. Der Rest -COOR⁵ befindet sich vorzugsweise am endständigen Kohlenstoffatom der Alkylgruppe. Bevorzugte Beispiele für derartige Reste sind:

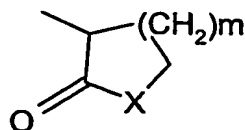
-(CH₂)_n-CH(COOR⁵)₂, wobei n für 0, 1, 2 oder 3 steht,

-(CH₂)_n-COOR⁵, wobei n für 1, 2, 3 oder 4 steht.

c) C₁-C₆-Alkyl, das mit mindestens einem Rest der Formel -COOR⁵ und mindestens einer Hydroxylgruppe substituiert ist, wobei R⁵ für H, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl-C₁-C₄-alkyl oder Phenyl steht. Vorzugsweise befindet sich der Rest -COOR⁵ an dem Kohlenstoffatom der Alkylgruppe, das an das Schwefelatom gebunden ist und die Hydroxylgruppe am endständigen Kohlenstoffatom der Alkylgruppe.

Ein bevorzugter Rest dieser Art ist -CH(COOH)-(CH₂)_n-OH, wobei n für 1, 2 oder 3 steht.

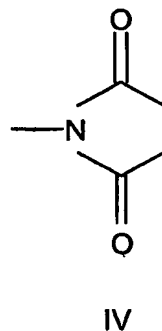
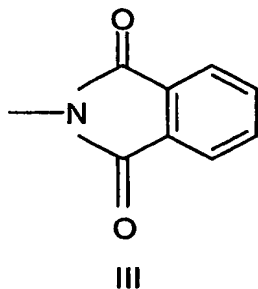
d) Einem Rest der Formel II



worin X für O oder NR^6 steht, m für 1 oder 2 steht und R^6 für H oder $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl steht.

- e) $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl, das mit einem Rest der Formeln III oder IV

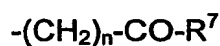
5



substituiert ist.

10

- f) Einem Rest der Formel



15

worin R^7 für $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Alkyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl steht und n für 1, 2 oder 3 steht. Ein bevorzugter Rest dieser Art ist der Acetylrest $-\text{CH}_2\text{COCH}_3$.

- g) Einem Rest der Formel

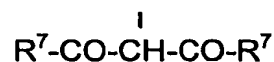
20



worin R^7 für $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Alkyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl steht und n für 1, 2 oder 3 steht. Ein bevorzugter Rest dieser Formel ist der Rest $-\text{CH}_2\text{-COCH}_2\text{COCH}_3$.

25

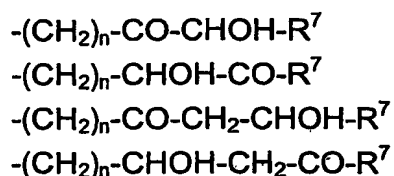
- h) Einem Rest der Formel



30

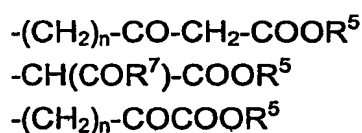
worin die Reste R^7 , die gleich oder verschieden sind, für $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Alkyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl stehen. Ein bevorzugter Rest ist $-\text{CH}(\text{COCH}_3)_2$.

- i) Einem Rest der Formeln



worin R^7 für C_1 - C_3 -Alkyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl steht und n für 1, 2 oder 3 steht.

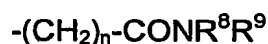
10 j) Einem Rest der Formeln



15 worin R^5 für H, C_1 - C_6 -Alkyl, Phenyl- C_1 - C_4 -alkyl oder Phenyl steht, R^7 für C_1 - C_3 -Alkyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl steht und n für 1, 2 oder 3 steht.

20 Bevorzugte Reste dieser Art sind $-\text{CH}_2\text{COCH}_2\text{COOR}^5$, $-\text{CH}_2\text{COCOOR}^5$ und $-\text{CH}(\text{COCH}_3)-\text{COOR}^5$, wobei R^5 für C_1 - C_4 -Alkyl steht.

k) Einem Rest der Formel



25 worin R^8 und R^9 , die gleich oder verschieden sein können, für H, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkyl, das mit einer, zwei oder drei Hydroxylgruppen substituiert ist, C_1 - C_6 -Alkyl, das mit einer COOH -Gruppe substituiert ist, Phenyl oder Benzyl stehen oder R^8 und R^9 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie
30 gebunden sind, für einen gesättigten Heterozyklus stehen, der 5 oder 6 Ringatome und ein oder zwei Heteroatome aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter N, O und S und n für 1, 2 oder 3 steht, und der mit einer oder zwei Gruppen substituiert sein kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter C_1 - C_6 -Alkyl und Hydroxy.

35 Vorzugsweise steht einer der Reste R^8 und R^9 für H. Weiterhin bevorzugt sind Reste der obigen Formel, worin einer der Reste R^8 und R^9 für H steht und der andere für C_1 - C_6 -Alkyl, Piperidinyll oder Morpholinyl und insbesondere für C_1 - C_6 -Alkyl, das mit 1, 2 oder 3 Hydroxygruppen (an verschiedenen C-Atomen)

substituiert ist. Weiterhin bevorzugt sind Verbindungen obiger Formel, worin R^8 und R^9 für C_1 - C_6 -Alkyl, das mit 1, 2 oder 3 Hydroxygruppen substituiert ist.

Weitere bevorzugte Gruppen $-(CH_2)_n CONR^8R^9$ sind:

$-(CH_2)_n CONHCH_2CHOHCH_2OH$

$-(CH_2)_n CONHCH_2CO_2H$

$-(CH_2)_n CON(CH_2CH_2OH)_2$

$-(CH_2)_n CONHC(CH_3)(CH_2CH_2OH)_2$

$-(CH_2)_n CONHC(CH_2OH)_3$

wobei n für 1, 2 oder 3 steht. $-(CH_2)_n CON(CH_2CH_2OH)_2$ ist besonders bevorzugt.

Wenn R^8 und R^9 zusammen für einen Heterocyclus stehen, handelt es sich vorzugsweise um Morpholino, Piperidino oder Piperidino, das an einem der C-Atome mit einer oder zwei OH-Gruppen substituiert ist.

l) Einem Rest der Formel

$-(CH_2)_n CONR^{10}-CONR^8R^9$

worin R^8 und R^9 die oben unter k) angegebenen Bedeutungen besitzen und R^{10} für H oder C_1 - C_6 -Alkyl steht.

Vorzugsweise stehen R^8 und R^{10} für H und R^9 für H, C_1 - C_6 -Alkyl, Benzyl oder Phenyl.

m) C_2 - C_6 -Alkenyl, das mit einer oder zwei Gruppen der Formel $-COOR^5$ substituiert ist, wobei R^5 für H, C_1 - C_6 -Alkyl, Phenyl oder Benzyl steht.

Vorzugsweise handelt es sich dabei um einen Rest der Formel

$-(CH_2)_n-CH=CH-COOR^5$

worin R^5 für H oder C_1 - C_6 -Alkyl steht und n für 1, 2 oder 3 steht.

n) C_1 - C_6 -Alkyl, das mit einem nicht-aromatischen 3- bis 6-gliedrigen heterocyclischen Rest, der ein oder zwei Heteroatome aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter N und O, substituiert ist. Vorzugsweise handelt es sich um einen Oxazolidinrest, insbesondere einen

Oxazolidin-2-on-rest, oder einen Oxiranylrest Der Oxazolidinrest ist bevorzugt über die 4-Position an die Alkylgruppe gebunden.

p steht für 0, 1 oder 2 ;

einer der Reste R^3 und R^4 steht für 4-Pridyl, das 1 oder 2 Substituenten aufweisen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter Amino, C_1 - C_4 -Alkylamino, Di- C_1 - C_4 -alkylamino, Phenyl- C_1 - C_4 -alkylamino und $-NR^{12}COR^{11}$, worin R^{11} für C_1 - C_4 -Alkyl, Phenyl, das einen oder zwei Substituenten aufweisen kann, die unabhängig voneinander unter C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy und Halogen ausgewählt sind, steht und R^{12} für H, C_1 - C_4 -Alkyl oder Benzyl steht, und

der zweite der Reste R^3 und R^4 steht für Aryl, das gegebenenfalls durch ein Halogenatom substituiert ist.

Gegenstand der Erfindung sind auch die optischen Isomere und physiologisch verträglichen Salze der Verbindungen der Formel I.

Soweit die erfindungsgemäßen Verbindungen Asymetriezentren aufweisen, sind Racemate sowie optische Isomere (Enantiomere, Diastereomere) umfasst.

Der Ausdruck „Alkyl“ (auch in Verbindungen mit anderen Gruppen, wie Phenylalkyl etc.) umfasst geradkettige und verzweigte Alkylgruppen mit vorzugsweise 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 C-Atomen, wie Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl, n-, i- und t-Butyl, sec-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

Der Ausdruck „Aryl“ umfasst aromatische Ringsysteme wie Phenyl oder Naphthyl.

Der Ausdruck „Halogen“ steht für ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, insbesondere ein Fluor – oder Chloratom.

C_3 - C_6 -Cycloalkylgruppen sind Cyclopropyl, Cyclobutyl und insbesondere Cyclopentyl und Cyclohexyl.

Nicht-aromatische heterocyclische Reste können gesättigt oder ungesättigt sein. Bevorzugt sind Piperidiny, Piperaziny, Pyran, Morpholinyl oder Pyrrolidinyl, wobei der Piperidinyrest durch 1, 2, 3 oder 4 C_1 - C_4 -Alkylgruppen, insbesondere Methylgruppen, substituiert sein kann.

Bevorzugte aromatische heterocyclische Reste sind 2-, 3- oder 4-Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Furyl, Thienyl oder Thiazolyl. Der heterocyclische Rest, insbesondere der Pyridylrest, kann wie oben angegeben substituiert sein. Der Pyridylrest ist insbesondere in 2-Position substituiert.

5

Phenyl-C₁-C₄-alkyl bedeutet insbesondere Benzyl oder Phenylethyl.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin R³ für 4-halogensubstituiertes Phenyl und R⁴ für 4-Pyridyl stehen.

10

Gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsform steht der Rest R³ in der Formel I für 4-Fluorphenyl und R⁴ für 4-Pyridyl oder substituiertes 4-Pyridyl, wobei Phenyl-C₁-C₆-alkylamino und -NR¹²COR¹¹ als Substituent besonders bevorzugt sind.

15 R¹¹ steht vorzugsweise für C₁-C₆-Alkyl. R¹² steht vorzugsweise für H oder C₁-C₆-Alkyl.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin R⁴ für 4-Pyridyl steht, das durch Amino, C₁-C₄-Alkylamino oder NR¹¹COR¹² substituiert ist, R¹ für C₁-C₃-Alkyl steht und R² für C₁-C₃-Alkyl steht, das durch eine oder zwei Hydroxygruppen, eine oder zwei Gruppen COOR⁵ oder eine oder zwei Gruppen -(CH₂)_nCONR⁸R⁹ substituiert ist, wobei R⁵, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹² und n die oben angegebenen Bedeutungen besitzen. R⁸ und R⁹, die gleich oder verschieden sein können, stehen besonders bevorzugt für H oder C₁-C₆-Alkyl, das gegebenenfalls mit einer oder zwei

20 Hydroxygruppen substituiert ist.

25

Die physiologisch verträglichen Salze können im vorliegenden Fall Säureadditions- oder Basenadditionssalze sein. Für Säureadditionssalze werden anorganische Säuren wie Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure eingesetzt oder

30 organische Säuren wie Weinsäure, Citronensäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Ascorbinsäure, Gluconsäure und dergleichen.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt in einem zweistufigen Verfahren. Im ersten Schritt wird zunächst ein substituiertes Imidazol-2-thion (R² = H) hergestellt. Dieses wird dann im zweiten Schritt so umgesetzt, dass der gewünschte Substituent eingeführt wird.

35

1) Herstellung des Imidazol-2-thions

Zur Herstellung des Imidazol-2-thions stehen zwei Verfahrensvarianten zur Verfügung. Die beiden Varianten werden beispielhaft an Verbindungen erläutert, worin R^3 für 4-Fluorphenyl und R^4 für 4-Pyridyl steht. Verbindungen mit anderen Resten R^3 und R^4 können in entsprechender Weise hergestellt werden.

5

Variante 1

Die Synthese der substituierten Imidazol-2-thione erfolgt ausgehend von Isonicotinsäureethylester und 4-Fluorphenylacetonitril nach dem Reaktionsablauf nach Schema 1.

10

Die Ausgangsstoffe werden in einer Kondensationsreaktion mit Hilfe von metallischen Natrium in einem Alkohol, z.B. Ethanol, zu 2-Cyano-2-(4-fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)-ethanon (Verbindung 1) umgesetzt. Anschließend wird die Cyanogruppe durch Hydrolyse, z.B. mit Bromwasserstoffsäure, und Decarboxylierung entfernt, so dass 2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)-ethanon (Verbindung 2) entsteht. Im nächsten Schritt wird die Verbindung 2 in der 2-Position nitrosiert, z.B. unter Verwendung von Nitriten, wie Natriumnitrit oder Isoamylnitrit. Dabei entsteht die Verbindung der Formel (3), das Oxim 2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoethan.

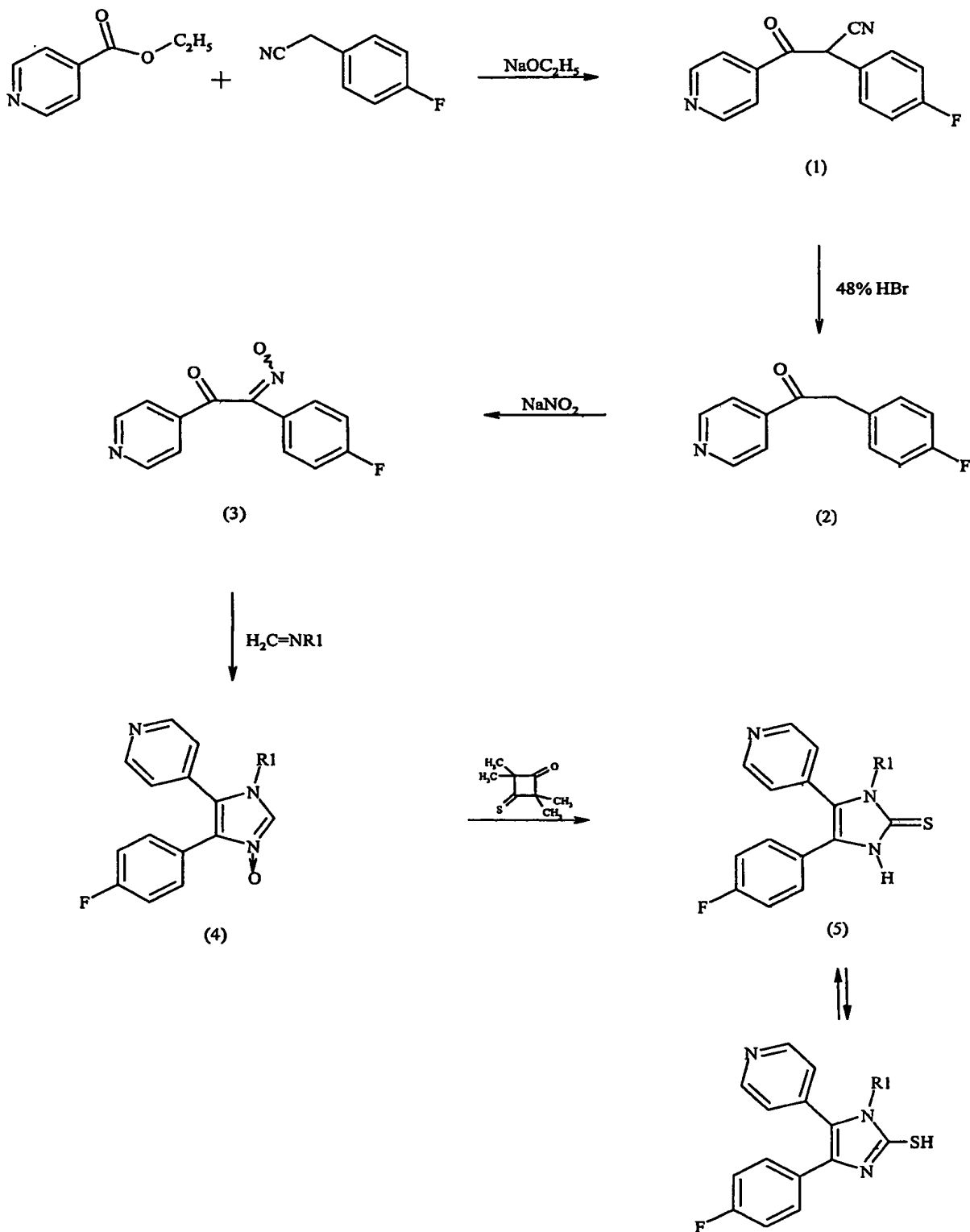
15

20

Ausgehend von dieser Zwischenverbindung erfolgt durch Umsetzung mit einem Imin der allgemeinen Formel $H_2C=NR_1$, das als 1,3,5-trisubstituiertes Hexahydro-1,3,5-triazin vorliegt, in einem alkoholischen Lösungsmittel, wie Ethanol, und bei erhöhter Temperatur (50-90°C) der Ringschluss zu einem Imidazolderivat der Formel (4), einem substituierten 5-(4-Fluorphenyl)-4-(4-pyridyl)-imidazol-N-oxid, das am Stickstoffatom in 3-Position den Substituenten R_1 trägt. Das Imidazol-N-oxid der Formel (4) wird dann mit 2,2,4,4-Tetramethyl-3-thio-cyclobutanon in einem chlorierten Lösungsmittel zu dem entsprechenden 3-substituierten 5-(4-Fluorphenyl)-4-(4-pyridyl)-imidazol-2-thion (Verbindung 5; Verbindung der Formel I mit $R^2 = H$) umgesetzt.

25

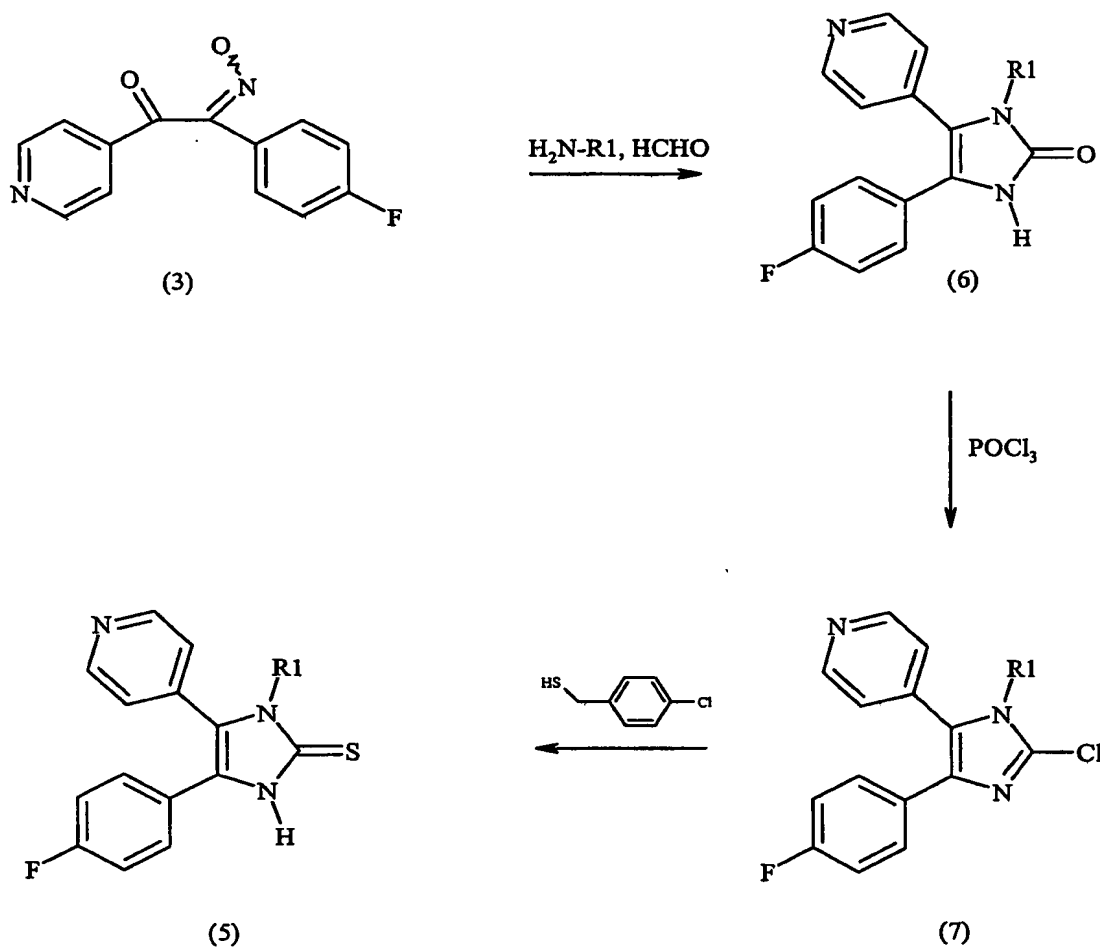
30

Schema 1:Syntheseweg der erfindungsgemäßen Thione (Variante 1)

Variante 2

Zunächst wird die Oximverbindung der Formel (3), 2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoethan wie in Variante 1 (Schema 1, Schritte 1 bis 3) beschrieben

- 5 hergestellt. Davon ausgehend erfolgt die Synthese der substituierten Imidazol-2-thione gemäß Schema 2.

Schema 2:10 Syntheseweg der erfindungsgemäßen Thione (Variante 2)

2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoethan wird gemäß Schema 2 mit dem ausgewählten Amin der allgemeinen Formel NH_2R_1 und Formaldehyd umgesetzt, wobei unter Ringschluss eine Verbindung der Formel (6), ein 1-substituiertes 4-(4-Fluorphenyl)-5-(4-pyridyl)-imidazol-2-on, entsteht. Dieses wird mit Phosphoroxychlorid im Überschuss umgesetzt, wobei eine Verbindung der Formel (7), ein 1-substituiertes 4-(4-Fluorphenyl)-5-(4-pyridyl)-imidazol-2-chlorid, gebildet wird. Aus dieser wird das entsprechende 1-substituierte 4-(4-Fluorphenyl)-5-(4-pyridyl)-imidazol-2-thion (Verbindung 5) durch die Umsetzung mit 4-Chlorbenzylthiol in einem polaren aprotischen Lösungsmittel und bei erhöhter Temperatur (100-150°C) gewonnen.

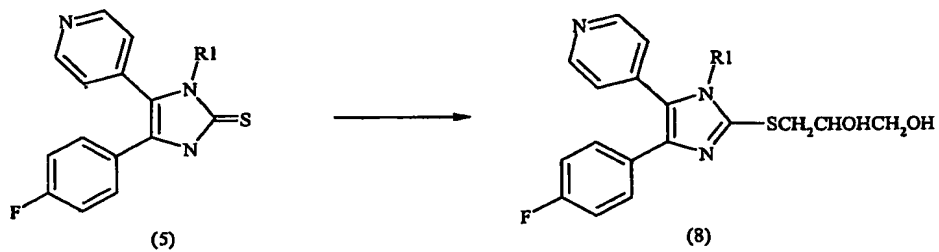
2) Herstellung der 2-Thio-imidazolverbindung

Die gemäß Variante 1 oder 2 erhaltenen Thionverbindungen (5) werden durch Substitution des Schwefelatoms in der 2-Position zu den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I umgesetzt. Die Substitutionen, wie beispielhaft für einige Verbindungen in Schema 3 gezeigt, erfolgen in bekannter Weise durch eine nukleophile Substitutionsreaktion. Die Verbindung 5 wird dabei mit $\text{R}^2\text{-X}$ in einem inerten polaren Lösungsmittel, wie einem Alkohol, umgesetzt. X steht für eine leicht austauschbare Gruppe, wie Hal, insbesondere Cl, Br, I, Methylsulfonyl, Tosyl etc. Geeignete Verfahren sind dem Fachmann bekannt und beispielsweise beschrieben in DE 198 42 833, EP 0 372 445 und US 4,440,776. Die Verbindungen $\text{R}^2\text{-X}$ sind bekannt oder können nach bekannten Verfahren hergestellt werden. Wenn R^2 für den oben genannten Rest k) oder den Rest l) steht, können die Verbindungen $\text{R}^2\text{-X}$ mit X = Cl nach dem in J. Amer. Chem. Soc. 78, 2556-2559 (1956) beschriebenen Verfahren hergestellt werden. Verbindungen $\text{R}^2\text{-X}$, bei denen R^2 eine Carboxyl- oder Estergruppe aufweist, können nach dem in J. Heterocycl. Chem. 21, 753-757 (1984) beschriebenen Verfahren hergestellt werden. Verbindungen $\text{R}^2\text{-X}$, bei denen R^2 eine 1,3-Dicarbonylgruppierung umfasst, können nach dem in J. Org. Chem. 27, 1251-1254 (1962) beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

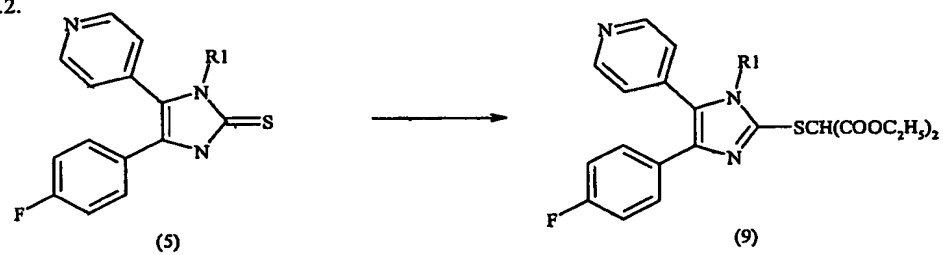
Die entsprechenden regioisomeren Verbindungen können gemäß Schema (4) hergestellt werden. Ausgehend von 1-(4-Fluorphenyl)-2-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoethanon (in analoger Weise nach Schema 1 erhalten) werden analog zu dem Verfahren nach Schema 1 durch Umsetzen mit den entsprechenden Iminen Verbindungen der Formel 15 gewonnen. Die Verbindung (13) ist gemäß dem in WO 93/14081 beschriebenen Verfahren herstellbar.

Schema 3:**3. Substitution des Schwefels**

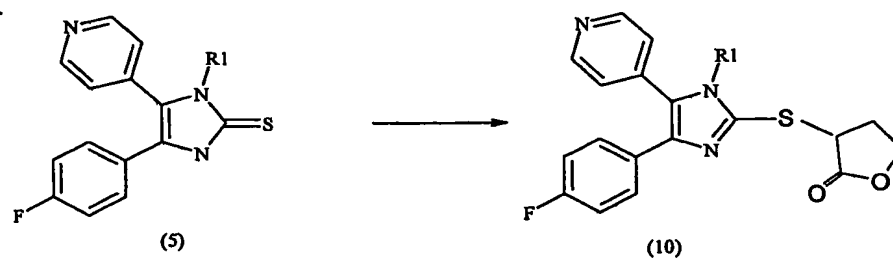
3.1.



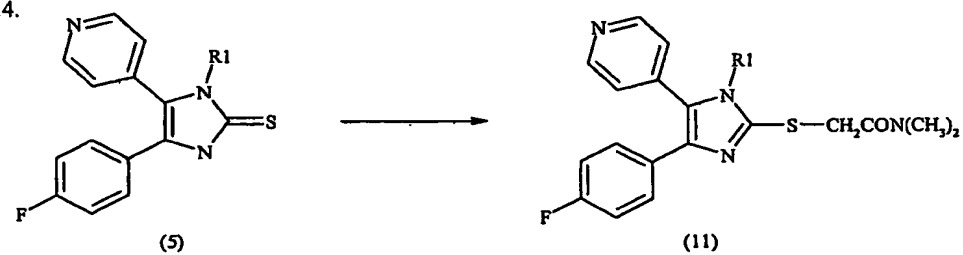
3.2.

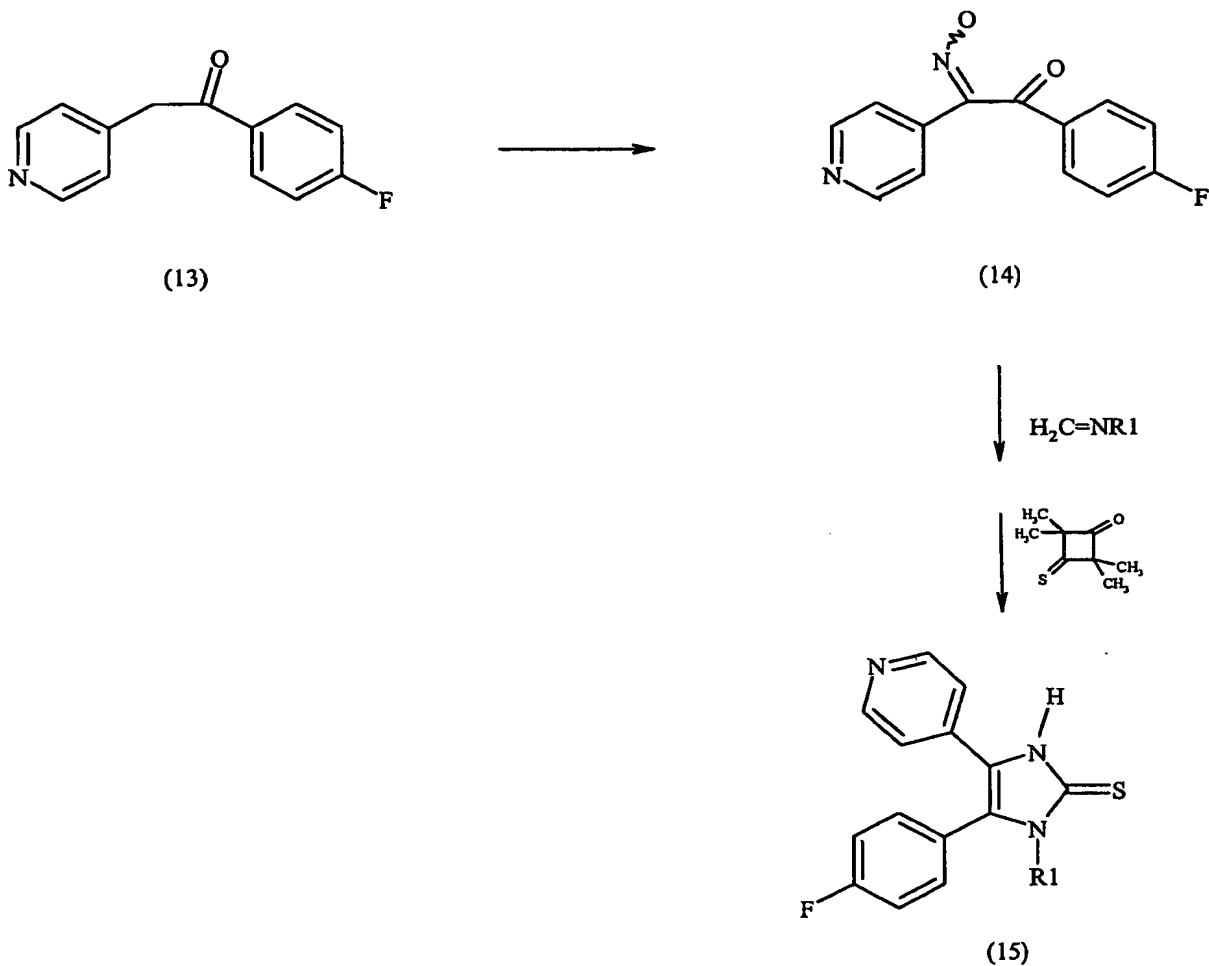


3.3.



3.4.



Schema 4:**Regioisomere Thione**

5

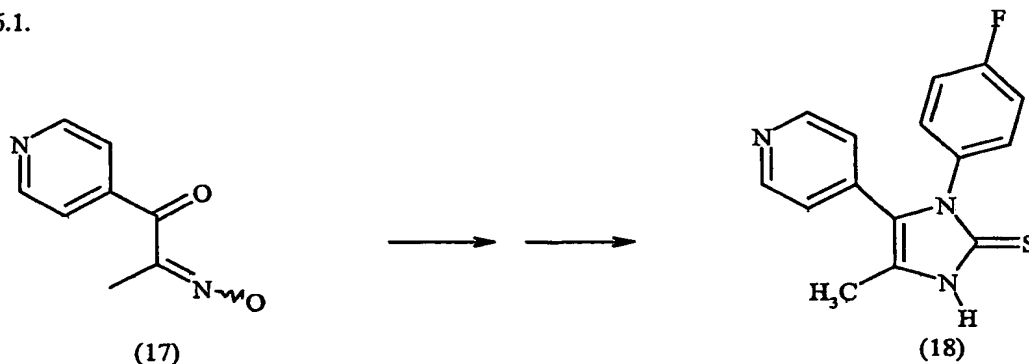
Sie können weiter umgesetzt werden wie in Schema 3 beschrieben.

10

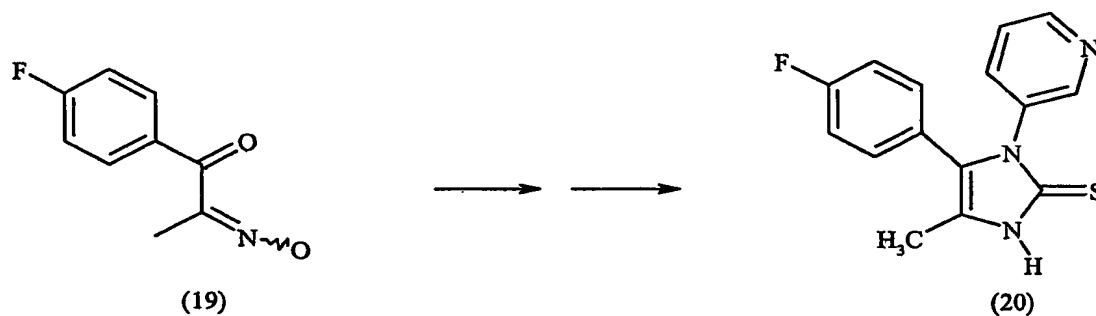
Die in 4-Position eine C₁-C₄-Alkylgruppe aufweisenden Imidazolthiole werden ausgehend von den entsprechenden α -Hydroxyiminoethanonon (Verbindung 17/19 aus nachstehendem Schema 5) in analoger Weise nach Schema 1 und 2 gewonnen.

Schema 5:**4-Methylimidazolthione**

6.1.



6.2.

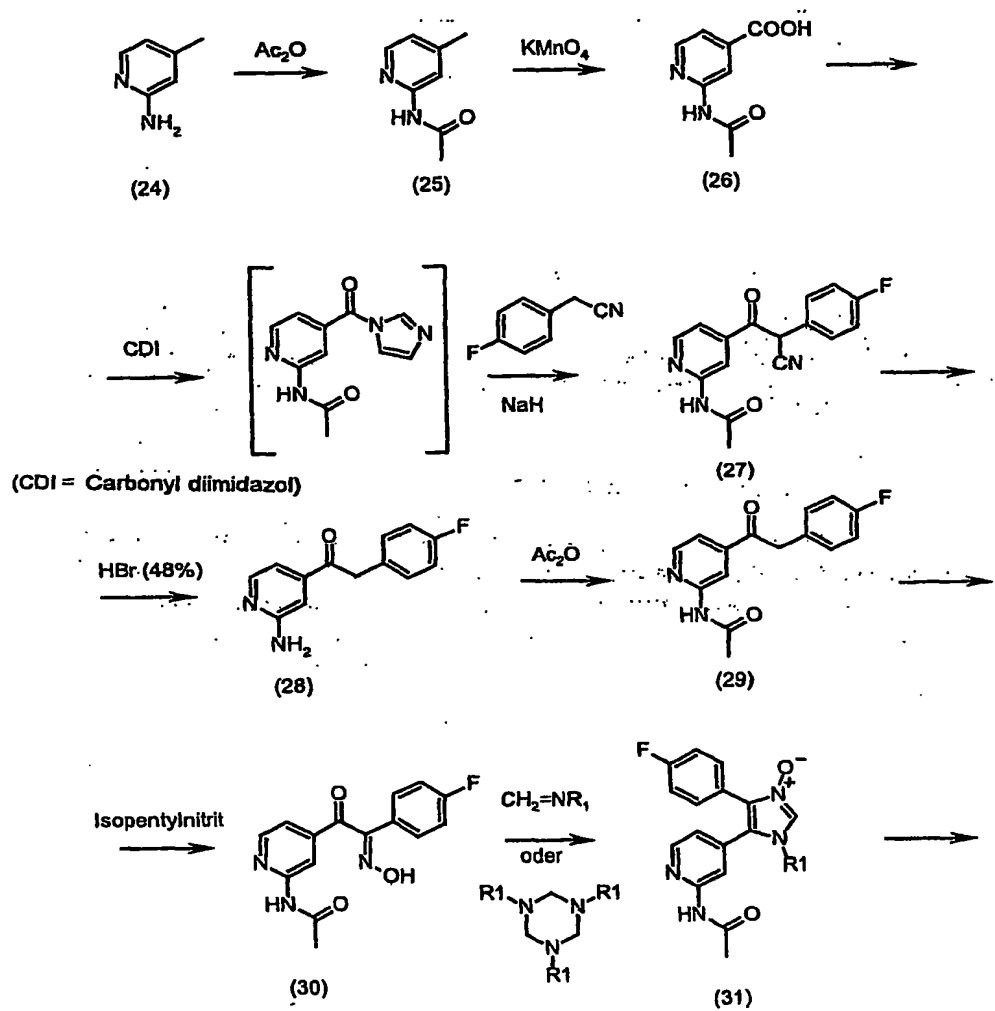


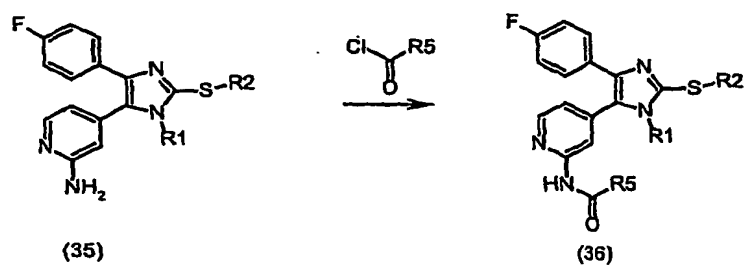
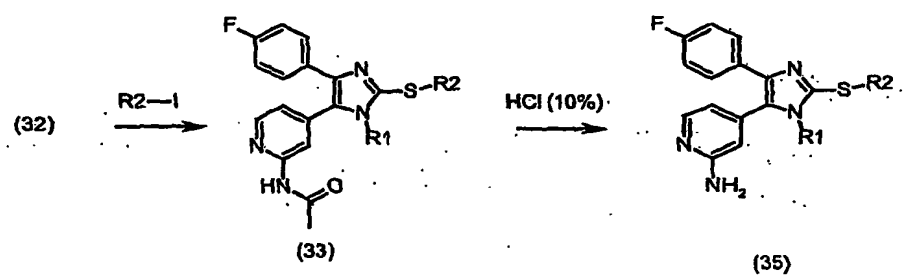
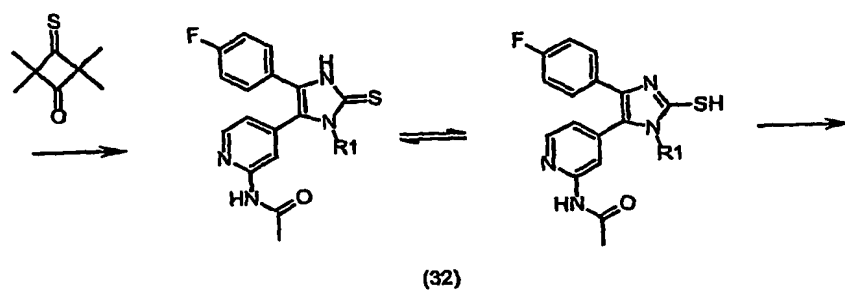
5

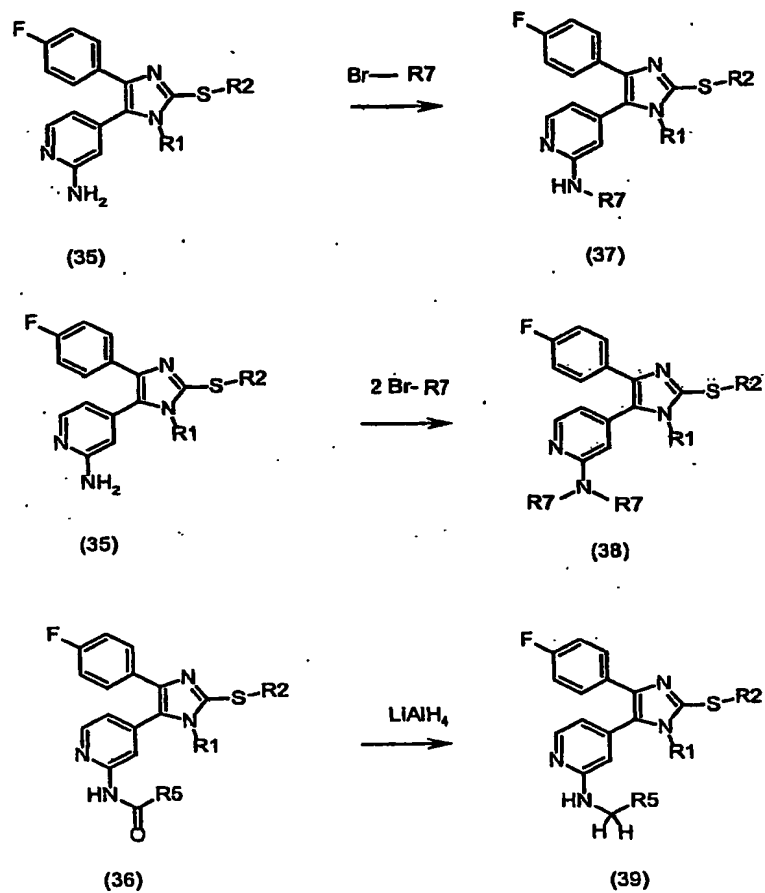
Sie können nach Schema 3 und 4 weiter umgesetzt werden. Die entsprechenden regioisomeren Verbindungen können analog zu Schema 4 hergestellt werden.

- 10 Die Herstellung derjenigen Verbindungen, bei denen R^4 für einen amino- oder amidosubstituierten heterocyclischen Rest, insbesondere einen Pyridylrest, steht, erfolgt gemäß Schema 6, worin die Herstellung am Beispiel 2-substituierter 4-Pyridinverbindungen erläutert wird (die Herstellung der Verbindungen, bei denen R^4
- 15 angegeben Verfahren mit entsprechend substituierten Ausgangsverbindungen):

Schema 6:







Die Aminogruppe der Ausgangsverbindung 2-Amino- γ -picolin (24) wird geschützt, z.B. durch Einführen einer Acetylgruppe mit Acetanhydrid. Anschließend erfolgt die

Oxidation der Methylgruppe der Verbindung (25) zur Carboxylgruppe, z.B. mit Kaliumpermanganat in wässrigem Medium bei 20 bis 90 °C.

Die Umsetzung der erhaltenen Pyridincarbonsäure (26) mit 4-Fluorphenylacetonitril zu Verbindung (27) und die anschließende Abspaltung der Nitrilgruppe werden gemäß Variante 1 durchgeführt. Dabei wird auch die Acetylgruppe an der Aminogruppe der Pyridinverbindung unter Bildung der Verbindung (28) abgespalten.

Im nächsten Schritt wird erneut die Aminogruppe geschützt, z.B. durch Einführen einer Acetylgruppe mit Acetanhydrid. Die erhaltene Verbindung (29) wird gemäß Variante 1 oder 2 (im Schema 6 anhand der Variante 1 gezeigt) in die Thionoverbindung (32) überführt. In diese wird der gewünschte Rest R^2 eingeführt wie in Schema 3 beschrieben.

Um den gewünschten Substituenten in die Pyridylgruppe einzuführen, wird zunächst die Acetylgruppe hydrolytisch, z.B. mit wässriger Säure, abgespalten, wobei man die Aminoverbindung (35) erhält. Die Einführung eines Acylrestes erfolgt durch Acylierung, insbesondere mit dem entsprechenden Säurechlorid R^5COCl in einem inerten Lösungsmittel, wie einem Ether, z.B. Tetrahydrofuran, Dioxan, oder einem chlorierten Kohlenwasserstoff, z.B. Methylenchlorid oder 1,2-Dichlorethan etc. Die Acylierung erfolgt im Allgemeinen in Anwesenheit einer Base, z.B. Triethylamin, in mindestens äquivalenter Menge.

Zur Herstellung der substituierten Aminverbindungen wird Verbindung (35) mit einem oder zwei Moläquivalenten eines Alkylbromids oder Phenylalkylbromids in einem inerten Lösungsmittel, wie Dimethylformamid in Anwesenheit einer Base, wie Natriumhydrid, zu den Verbindungen (37) oder (38) umgesetzt. Alternativ können die Amidverbindungen (34) oder (36) mit Lithiumaluminiumhydrid in z.B. Tetrahydrofuran zu Verbindung 39 reduziert werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen *in vitro* und *in vivo* immunmodulierende und die Cytokinfreisetzung hemmende Wirkung. Cytokine sind Proteine wie $TNF-\alpha$ und $IL-\beta$, die eine wichtige Rolle bei zahlreichen inflammatorischen Erkrankungen spielen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich durch ihre die Cytokinfreisetzung hemmende Wirkung zur Behandlung von Erkrankungen, die im Zusammenhang mit einer Störung des Immunsystems stehen. Sie eignen sich beispielsweise zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen, Krebs, rheumatischer Arthritis, Gicht, septischem Schock, Osteoporosis, neuropathischem Schmerz, HIV-Ausbreitung, HIV-Demenz, viraler Myokarditis, insulinabhängiger Diabetes, Periodon-

5 talerkrankungen, Restenosis, Alopezie, T-Zell-Depletion bei HIV-Infektionen oder AIDS, Psoriasis, akuter Pankreatitis, Abstoßungsreaktionen bei allogenen Transplantaten, allergisch bedingter Lungenentzündung, Artherosklerose, Multipler Sklerose, Kachexie, Alzheimer Erkrankung, Schlaganfall, Iktus, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Inflammatory-Bowel-Disease (IBD), Ischämie, kongestive Herzinsuffizienz, Lungen-Fibrose, Hepatitis, Glioblastom, Guillain-Barre-Syndrom, systematischer Lupus erythematodes, Adult-respiratory-distress-Syndrom (ARDS) und Atemnotsyndrom.

- 10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können entweder als einzelne therapeutische Wirkstoffe oder als Mischungen mit anderen therapeutischen Wirkstoffen verabreicht werden. Die Verbindungen können alleine verabreicht werden, im Allgemeinen werden sie jedoch in Form pharmazeutischer Mittel dosiert und verabreicht, d.h. als Mischungen der Wirkstoffe mit geeigneten pharmazeutischen Trägern oder
15 Verdünnungsmittel. Die Verbindungen oder Mittel können oral oder parenteral verabreicht werden, vorzugsweise werden sie in oralen Dosierungsformen gegeben.

- Die Art des pharmazeutischen Mittels oder Trägers bzw. des Verdünnungsmittels hängt von der gewünschten Verabreichungsform ab. Orale Mittel können bspw. als
20 Tabletten oder Kapseln vorliegen und können übliche Exzipienzien enthalten wie Bindemittel (z.B. Sirup, Akazia, Gelatine, Sorbit, Tragant oder Polyvinylpyrrolidon), Füllstoffe (z.B. Lactose, Zucker, Maisstärke, Calciumphosphat, Sorbit oder Glycin), Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat, Talcum, Polyethylenglycol oder Siliciumdioxid), desintegrierende Mittel (z. B. Stärke) oder Netzmittel (z. B. Natriumlaurylsulfat).
25 Flüssige Oralpräparate können in Form wässriger oder öligiger Suspensionen, Lösungen, Emulsionen, Sirupe, Elixiere oder Sprays und dergleichen sein. Sie können auch als Trockenpulver vorliegen, das zur Rekonstitution mit Wasser oder einem anderen geeigneten Träger aufbereitet wird. Derartige flüssige Präparate können übliche Additive, beispielsweise Suspendiermittel, Geschmacksstoffe, Verdünnungsmittel oder Emulgatoren enthalten. Für die parenterale Verabreichung kann
30 man Lösungen oder Suspensionen mit üblichen pharmazeutischen Trägern einsetzen.

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen oder Mittel können an Säuger (Mensch oder
35 Tier) in einer Dosis von etwa 0,5 mg bis 100 mg pro kg Körpergewicht pro Tag verabreicht werden. Sie können in einer Einzeldosis oder in mehreren Dosen gegeben werden. Das Wirkungsspektrum der Verbindungen als Inhibitoren der Cytokinfreisetzung wurde anhand nachstehender Testsysteme wie beschrieben von

Donat C. und Laufer S. in Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 333, Suppl. 1, 1-40, 2000 untersucht.

In-vitro-Testverfahren mit humanem Vollblut

Proben aus humanem Kalium-EDTA-Vollblut (à 400 µl) werden mit der Testsubstanz versetzt und 15 min bei 37°C in einem CO₂-Inkubator (5% CO₂; 95% feuchtigkeitsgesättigte Luft) vorinkubiert. Danach werden die Proben 4 Stunden mit 1 µg/ml LPS (*E.coli* 026:B6) bei 37°C in einem CO₂-Inkubator (5% CO₂; 95% feuchtigkeitsgesättigte Luft) stimuliert. Die Reaktion wird gestoppt, indem die Proben auf Eis gestellt, mit DPBS-Puffer versetzt und anschließend 15 min bei 1000*g zentrifugiert werden. Anschließend wird die Menge IL-1β und TNFα im Plasmaüberstand mittels ELISA ermittelt.

In-vitro-Testverfahren mit PBMCs

- 1) Aus 1:3 verdünntem humanen Kalium-EDTA-Vollblut werden mittels Dichtegradientenzentrifugation (Histopaque®-1,077) die mononukleären Zellen (PBMCs) isoliert. Diese werden 2 mal mit DPBS-Puffer gewaschen, in Makrophagen-SFM- Medium resuspendiert und auf eine Zellzahl von 1*10⁶ Zellen/ml eingestellt.

Die erhaltene PBMCs-Suspension (à 390 µl Proben) wird mit der testsubstanz 15 min bei 37°C in einem CO₂-Inkubator (5% CO₂; 95% feuchtigkeitsgesättigte Luft) vorinkubiert. Danach werden die Proben 4 Stunden mit jeweils 1 µl/ml LPS (*E.coli* 026:B6) bei 37°C in einem CO₂-Inkubator (5% CO₂; 95% feuchtigkeitsgesättigte Luft) stimuliert. Die Reaktion wird gestoppt, indem die Proben auf Eis gestellt, mit DPBS-Puffer versetzt und anschließend 12 min bei 15880*g zentrifugiert werden. Anschließend wird die Menge IL-1β und TNFα im Plasmaüberstand mittels ELISA ermittelt.

2) Kinase-Assay

Mikro-Titerplatten wurden mit 50 µl ATF2-Lösung (20 µg/ml) eine Stunde bei 37 °C beschichtet. Nach dreimaligem Waschen mit Wasser wurden 50 µl Kinase-Mischung (50 mM tris-HCl 10mM MgCl₂, 10 mM β-Glyzerolphosphat, 10 µg/ml BSA, 1 mM DTT, 100 µM ATP, 100 µM Na₃VO₄, 10 ng aktiviertes p38α) mit oder ohne Inhibitor in die Vertiefungen gegeben und 1 Stunde bei 37°C inkubiert. Nach dreimaligem Waschen wurden die Platten mit Phosphor-

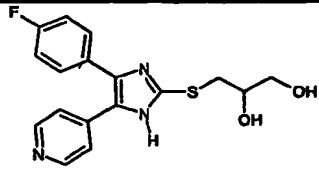
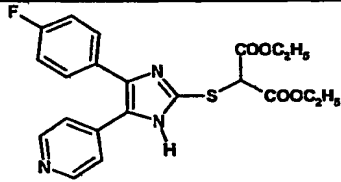
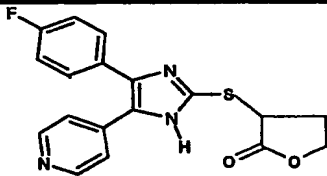
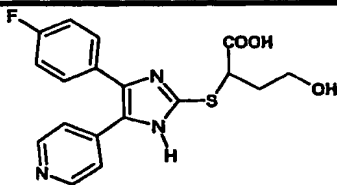
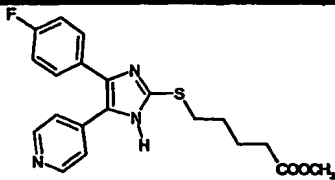
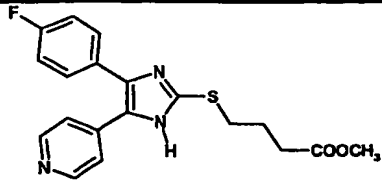
ATF-2-Antikörper eine Stunde bei 37 °C inkubiert. Nach erneutem dreimaligem Waschen wurde mit alkalischer Phosphatase markiertes Ziege-anti-Kaninchen-IgG eine Stunde bei 37 °C zugegeben (um den Antikörper phosphoryliertes Protein-Substrat-Komplex festzuhalten). Nach dreimaligem Waschen wurde die alkalische Phosphatase-Substratlösung (3mM 4-NPP, 50 mM NaHCO₃, 50 mM MgCl₂, 100 µl/Vertiefung) 1,5 Stunden bei 37 °C zugegeben. Die Bildung von 4-Nitrophenolat wurde bei 405 nm unter Verwendung eines Mikrotiterplatten-Lesers gemessen. Die IC₅₀-Werte wurden berechnet.

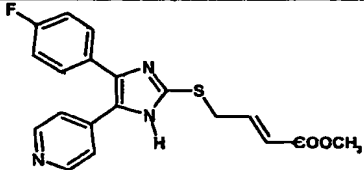
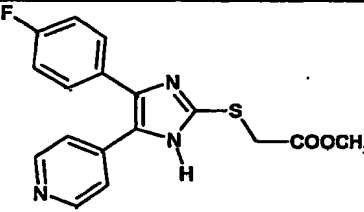
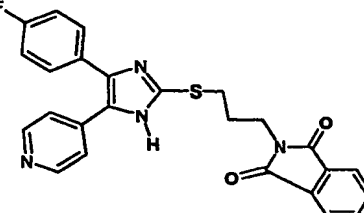
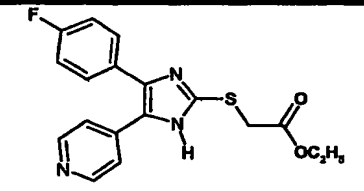
Die Ergebnisse der *In-vitro*-Tests sind in den nachstehenden Tabellen 1 und 2 gezeigt.

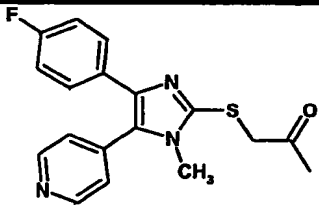
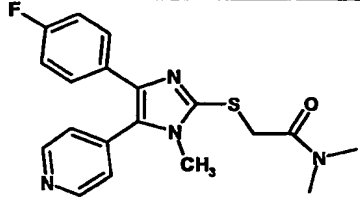
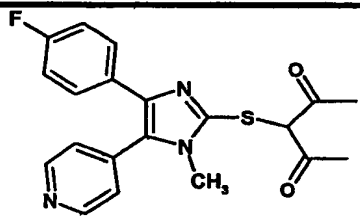
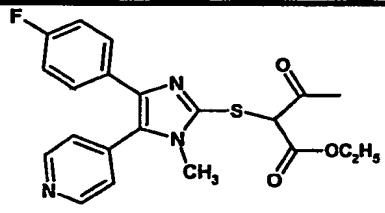
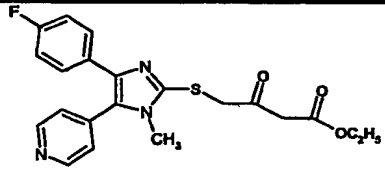
Testergebnisse

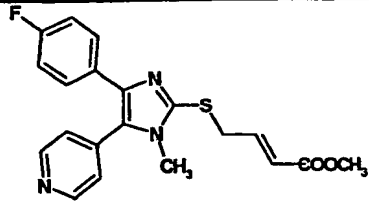
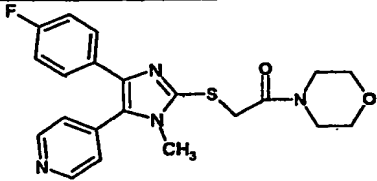
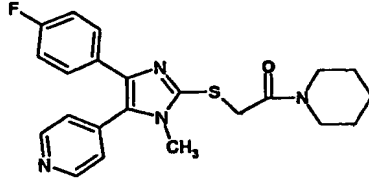
Tabelle 1:

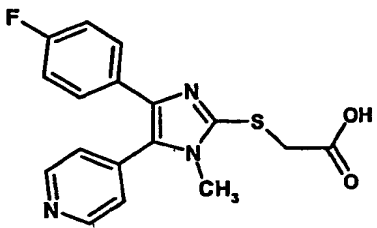
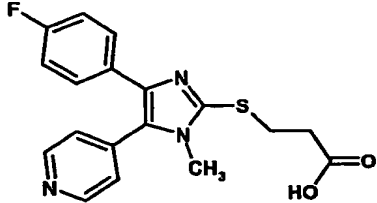
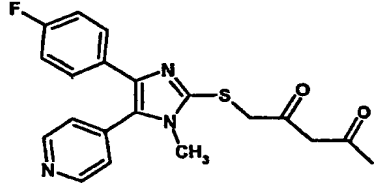
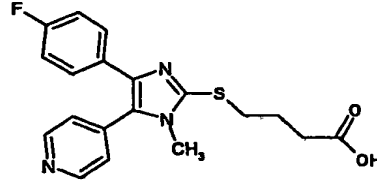
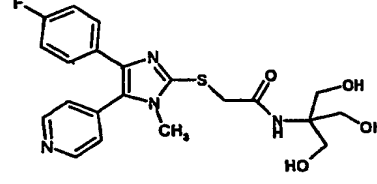
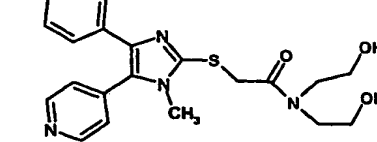
5

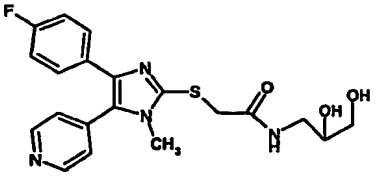
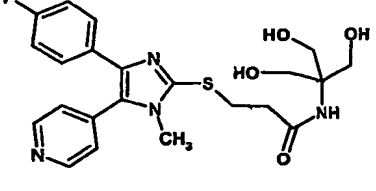
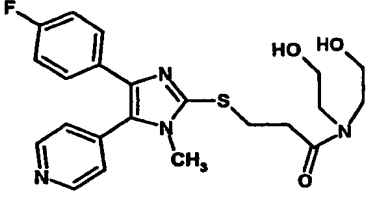
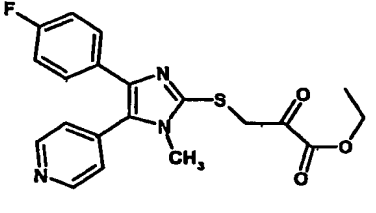
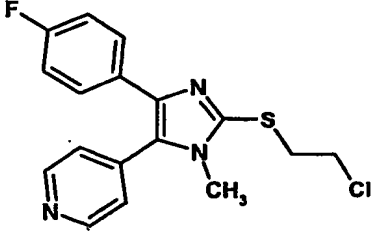
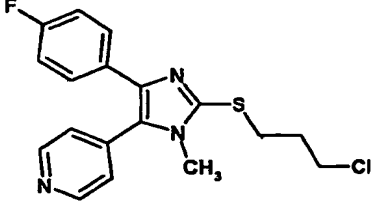
Beisp. Nr.	Verbindung	Kinase Assay IC ₅₀ (mol/l)	Z y t o k i n e IC ₅₀ (mol/l)	
			TNF α	IL-1 β
21			$9,0 * 10^{-7}$	$1,5 * 10^{-7}$
22			$3,6 * 10^{-7}$	$5,4 * 10^{-7}$
23			$3,8 * 10^{-6}$	$1,9 * 10^{-7}$
24			$3,8 * 10^{-6}$	$1,4 * 10^{-7}$
25			28 % bei 10^{-5} mol / l	$1,45 * 10^{-6}$
25a			38 % bei 10^{-5} mol / l	$7,5 * 10^{-7}$

Beisp. Nr.	Verbindung	Kinase Assay IC ₅₀ (mol/l)	Zytokine IC ₅₀ (mol/l)	
			TNF α	IL-1 β
25b			$1,1 * 10^{-6}$	$6,5 * 10^{-7}$
25c		$7,5 * 10^{-7}$	$2,1 * 10^{-6}$	$3,2 * 10^{-7}$
25 d		$5,5 * 10^{-6}$	-----	$9,2 * 10^{-7}$
25e		$9,75 * 10^{-7}$	$9,5 * 10^{-6}$	$7,0 * 10^{-7}$

Beisp. Nr.	Verbindung	Kinase Assay IC ₅₀ (mol/l)	Zytokine IC ₅₀ (mol/l)	
			TNF α	IL-1 β
26		37,0% bei 10 ⁻⁵ mol / l		8,3*10 ⁻⁸
27		29,0 % bei 10 ⁻⁵ mol / l	3*10 ⁻⁶	1,5*10 ⁻⁷
28		9,5 * 10 ⁻⁶		
29		13,8 % bei 10 ⁻⁵ mol / l		
30		4,8 * 10 ⁻⁶ mol / l		

Beisp. Nr.	Verbindung	Kinase Assay IC ₅₀ (mol/l)
31		$4,2 * 10^{-5}$
32		$9,0 * 10^{-5}$
33		$7,5 * 10^{-5}$

Beisp. Nr.	Verbindung	Kinase Assay IC ₅₀ Wert:
36		$1,6 \cdot 10^{-6}$ mol / l
37		$2 \cdot 10^{-6}$ mol / l
38		12,22 % bei 10^{-6} mol / l
39		$5 \cdot 10^{-6}$ mol / l
40		$8 \cdot 10^{-7}$ mol / l
41		$4,1 \cdot 10^{-7}$ mol / l

Beisp. Nr.	Verbindung	Kinase Assay IC ₅₀ Wert:
42		90,4 % bei 10⁻⁴ mol / l
43		1,2*10⁻⁵ mol / l
44		3*10⁻⁵ mol / l
45		7*10⁻⁶ mol / l
46		3,6*10⁻⁷ mol / l
47		3,4*10⁻⁶ mol / l

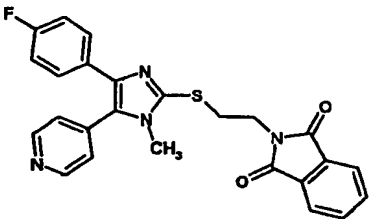
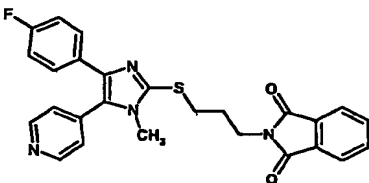
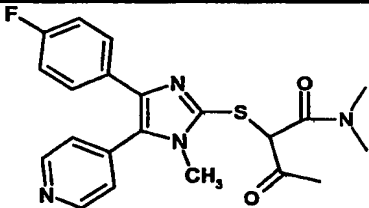
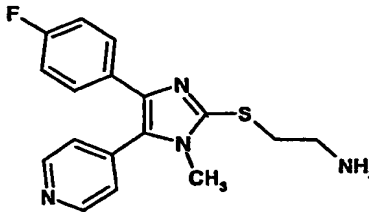
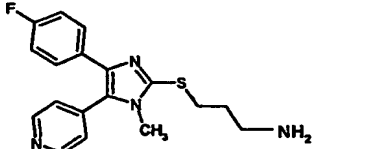
Beisp. Nr.	Verbindung	Kinase Assay IC ₅₀ Wert:
48		30,9 % bei 10 ⁻⁶ mol / l
49		2,4*10 ⁻⁶ mol / l
52		25,2 % bei 10 ⁻⁵ mol / l
59		1,8*10 ⁻⁶ mol / l
60		1,4*10 ⁻⁶ mol / l

Tabelle 2

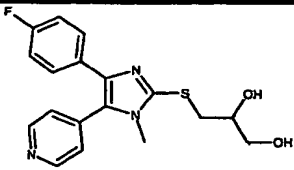
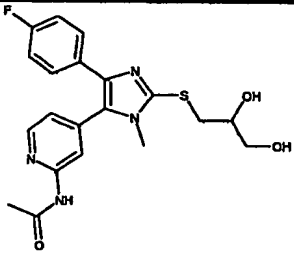
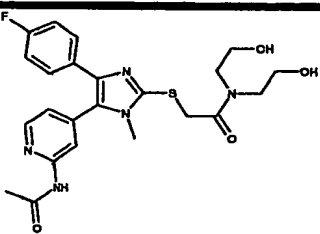
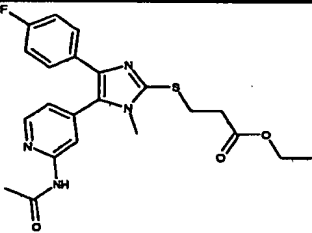
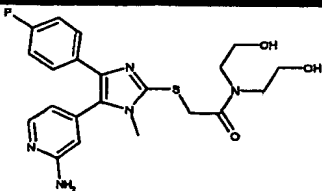
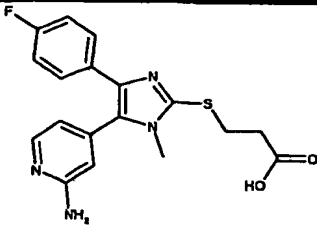
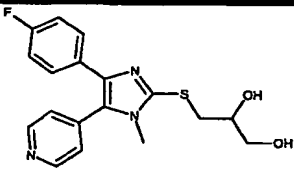
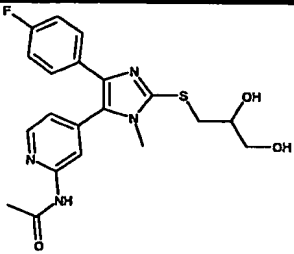
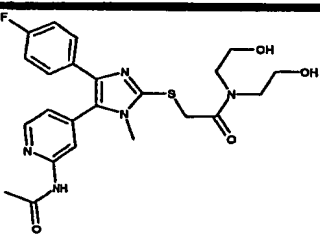
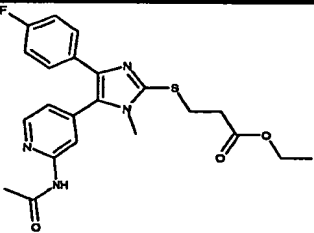
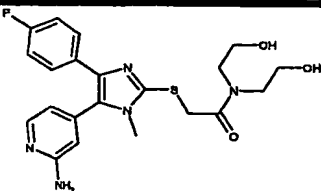
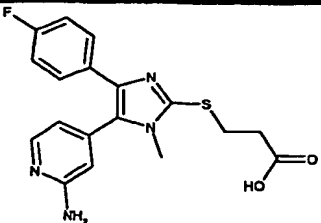
Beisp. Nr.	Verbindung	p38 α % Hemmung bei 1 μ M p38 α IC ₅₀ :
57		IC ₅₀ = 3,6
67		77 % IC ₅₀ = 0.43
69		90 % IC ₅₀ = 0.25
70		83 % IC ₅₀ = 0.53
71		76 % IC ₅₀ = 0.90
72		64 %

Tabelle 2

Beisp. Nr.	Verbindung	p38 α % Hemmung bei 1 μ M p38 α IC ₅₀ :
57		IC ₅₀ = 3,6
67		77 % IC ₅₀ = 0.43
69		90 % IC ₅₀ = 0.25
70		83 % IC ₅₀ = 0.53
71		76 % IC ₅₀ = 0.90
72		64 %

Die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Verfahren zu ihrer Herstellung werden nun an nachstehenden Beispielen näher beschrieben, ohne die Erfindung zu beschränken.

5

Beispiele

Beispiel 1: 4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-(4-pyridyl)-2-thio-imidazol

10 a) 2-Cyano-2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)-ethan

250 ml trockenes Ethanol wurden zu metallischem Natrium (17,3 g/0,7 mol) getropft. Dann wurden Isonicotinsäureethylester (75,8 g/ 0,5 mol) und 4-Fluorphenylacetonitril (67,6 g/ 0,5 mol) zugetropft und das Gemisch wurde anschließend 15 min unter
15 Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz mit 600 ml destilliertem Wasser versetzt. Beim Ansäuern auf einen pH-Wert von 1 mit konzentrierter Salzsäure (HCl) fiel die gewünschte Verbindung 2-Cyano-2-(4-fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)-ethan als gelber Niederschlag aus. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit
20 destilliertem Wasser gewaschen und im Vakuum über Phosphorpentoxid (P₂O₅) getrocknet. Die Ausbeute betrug 85,0 g (62%).

b) 2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)-ethanon

2-Cyano-2-(4-fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)-ethan (40,6 g/0,15 mol) aus Beispiel 1a wurde in 300 ml 48%iger Bromwasserstoffsäure (HBr) suspendiert und das
25 Reaktionsgemisch 18 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz mit Ammoniakwasser auf einen pH-Wert von 9 eingestellt. Die dabei ausfallende im Titel benannte Verbindung wurde abfiltriert, mit destilliertem Wasser gewaschen und im Vakuum über P₂O₅ getrocknet. Die Ausbeute betrug 25,6 g
30 (80%).

c) 2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoethanon

15,0 g (0,07 mol) 2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)-ethanon aus Beispiel 1b wurden in
35 70 ml Eisessig gelöst. Eine Lösung von 4,8 g (0,07 mol) NaNO₂ in 11 ml Wasser wurde langsam zu der Vorlage getropft und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur gerührt. Nach 3 h wurden 400 ml destilliertes Wasser zugesetzt und weitere 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Es fiel die im Titel benannte Verbindung (3) aus. Sie

wurde abfiltriert, mit destilliertem Wasser gewaschen und im Vakuum über P_2O_5 getrocknet. Die Ausbeute betrug 15,2 g (90%).

d) 4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-(4-pyridyl)-imidazol-N-oxid

2,0 g 2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoethanon aus vorstehendem Beispiel 1c wurden zusammen mit der doppelten äquivalenten Menge 1,3,5-Tri-methylhexahydro-1,3,5-triazin in 20 ml trockenem Ethanol gelöst und 10 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Ethanol am Rotationsverdampfer entfernt. Der teilweise ölige Rückstand verfestigte sich bei Zugabe von Diethylether. Der Niederschlag wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Die Ausbeute war 82%.

e) 4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-(4-pyridyl)-imidazol-2-thion

0,5 g 5-(4-Fluorphenyl)-4-(4-pyridyl)-3-methyl-imidazol-N-oxid aus Beispiel 1d wurden in 20 ml $CHCl_3$ gelöst und das Reaktionsgemisch wurde im Eisbad abgekühlt. Eine äquimolare Lösung von 2,2,4,4-Tetramethyl-3-thiono-cyclobutanon in $CHCl_3$ wurde langsam zur Vorlage getropft und anschließend 30 min im Eisbad gerührt. Das Eisbad wurde entfernt und es wurde 1 h bei Raumtemperatur weitergerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der feste Rückstand in Diethylether ausgerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Die Ausbeute war 98%.

IR: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1601, 1506, 1229, 1004, 843, 832

1H NMR (d_6 -DMSO, ppm): 12.95 (bs, 1H), 8.69-8.66 (m, 2H), 7.45-7.42 (m, 2H), 7.27-7.12 (m, 4H), 3.39 (s, 3H)

Beispiel 2: 1-Ethyl-4-(4-fluorphenyl)-5-(4-pyridyl)-2-thio-imidazol

a) 1-Ethyl-4-(4-fluorphenyl)-5-(4-pyridyl)-imidazol-2-on

Zunächst wurde 2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoethanon wie in Beispiel 1 in den Schritten (a) bis (c) beschrieben hergestellt. Anschließend wurden 4,0 g des Iminoethanons zusammen mit der äquimolaren Menge Ethylamin und der äquimolaren Menge Formaldehyd (36%-ige wässrige Lösung) 4 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mit Ammoniakwasser neutralisiert und mit CH_2Cl_2 dreimal extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der teilweise ölige Rückstand wurde

durch Zugabe von Diethylether verfestigt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Die Ausbeute war 63%.

b) 2-Chlor-1-ethyl-4-(4-fluorphenyl)-5-(4-pyridyl)-imidazol

2,0 g 1-Ethyl-4-(4-fluorphenyl)-5-(4-pyridyl)-imidazol-2-on wurden mit 35 ml POCl₃ und einer kleinen Menge NH₄Cl versetzt und das Reaktionsgemisch 9 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das überschüssige POCl₃ weitgehend abdestilliert und der Rückstand vorsichtig mit destilliertem Wasser versetzt. Beim Neutralisieren mit 20%-iger NaOH fiel die im Titel benannte Verbindung aus. Der Niederschlag wurde abfiltriert und über P₂O₅ im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 81%.

c) 1-Ethyl-4-(4-fluorphenyl)-5-(4-pyridyl)-imidazol-2-thion

NaH (4,5 Äq.) wurde in 10 ml DMF suspendiert und 4-Chlorbenzylthiol (4,5 Äq.) langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 45 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 2,0 g des in vorstehendem Schritt gewonnenen 2-Chlor-1-ethyl-4-(4-fluorphenyl)-5-(4-pyridyl)-imidazols zugegeben. Der Ansatz wurde 10 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Gemisch mit destilliertem Wasser versetzt, mit konzentrierter HCl auf einen pH-Wert von 1 eingestellt und sechsmal mit Diethylether gewaschen. Beim Neutralisieren der Wasserphase mit 20%-iger NaOH fiel die im Titel benannte Verbindung aus. Der Niederschlag wurde abfiltriert und über P₂O₅ im Vakuum getrocknet. Die Reinigung erfolgte durch Umkristallisieren. Die Ausbeute war 50%.

IR: 1/λ (cm⁻¹) = 3059, 1587, 1498, 1220, 837, 814

¹H NMR (CDCl₃, ppm): 12.63 (bs, 1H), 8.74-8.72 (m, 2H), 7.27-7.17 (m, 4H), 7.0-6.90 (m, 2H), 4.08 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 1.21 (t, 3H, J = 7.1 Hz)

Beispiel 3A: 4-(4-Fluorphenyl)-1-n-propyl-5-(4-pyridyl)-2-thio-imidazol

Es wurde das Verfahren gemäß Beispiel 1 verwendet, wobei das 2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)-α-hydroxyiminoethanon in Schritt (d) mit der doppelten äquivalenten Menge 1,3,5-Tri-n-propylhexahydro-1,3,5-triazin umgesetzt wurde. Die Ausbeute lag im Bereich von 60-91%.

IR: 1/λ (cm⁻¹) = 2932, 1586, 1500, 1221, 831, 814

¹H NMR (CDCl₃, ppm): 12.47 (bs, 1H), 8.76-8.73 (m, 2H), 7.26-7.13 (m, 4H), 7.0-6.96 (m, 2H), 3.98 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 1.65 (m, 2H), 0.82 (t, 3H, J = 7.4 Hz)

Beispiel 3B: 4-(4-Fluorphenyl)-1-n-propyl-5-(4-pyridyl)-2-thio-imidazol

Alternativ wurde zur Herstellung der im Titel benannten Verbindung das Verfahren gemäß Beispiel 2 verwendet, wobei 2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoethanon in Schritt (a) mit der äquimolaren Menge n-Propylamin umgesetzt wurde.

Die Ausbeute lag im Bereich von 32-72%.

Beispiel 4: 4-(4-Fluorphenyl)-1-isopropyl-5-(4-pyridyl)-2-thio-imidazol

Zur Herstellung der im Titel benannten Verbindung wurde das Verfahren gemäß Beispiel 2 verwendet, wobei 2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoethanon in Schritt (a) zusammen mit der äquimolaren Menge Isopropylamin umgesetzt wurde.

IR: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3040, 1584, 1500, 1230, 841, 819

^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 11.73 (bs, 1H), 8.76-8.74 (m, 2H,), 7.28 (m, 2H), 7.17-7.10 (m, 2H), 7.0-6.92 (m, 2H), 4.89 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.45 (s, 3H)

Beispiel 5: 1-Cyclohexyl-4-(4-fluorphenyl)-5-(4-pyridyl)-2-thio-imidazol

Zur Herstellung der im Titel benannten Verbindung wurde das Verfahren gemäß Beispiel 2 verwendet, wobei 2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoethanon in Schritt (a) zusammen mit der äquimolaren Menge Cyclohexylamin umgesetzt wurde.

IR: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2934, 1560, 1505, 1228, 842

^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 11.32 (bs, 1H), 8.76-8.73 (m, 2H), 7.30-7.31 (m, 2H), 7.15-7.08 (m, 2H), 7.01-6.92 (m, 2H), 4.60-4.25 (m, 1H), 2.0-1.18 (m, 10H)

Beispiel 6: 1-Cyclopropyl-4-(4-fluorphenyl)-5-(4-pyridyl)-2-thio-imidazol

Es wurde das gleiche Verfahren wie in Beispiel 1 verwendet, wobei das 2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoethanon in Schritt (d) mit der doppelten äquivalenten Menge 1,3,5-Tricyclopropylhexahydro-1,3,5-triazin umgesetzt wurde.

IR: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3013, 1589, 1515, 1499, 1487, 1223, 830, 685

^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 12.76 (bs, 1H), 8.68-8.65 (m, 2H), 7.26-7.19 (m, 4H), 7.07-6.99 (m, 2H), 3.12-3.08 (m, 1H), 1.02-0.95 (m, 2H), 0.76-0.71 (m, 2H)

Beispiel 7: 4-(4-Fluorphenyl)-1-phenyl-5-(4-pyridyl)-2-thio-imidazol

Zur Herstellung der im Titel benannten Verbindung wurde das Verfahren gemäß Beispiel 2 verwendet, wobei 2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoethanon in Schritt (a) zusammen mit der äquimolaren Menge Anilin umgesetzt wurde.

IR: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2880, 1597, 1504, 1227, 844, 825

^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 11.58 (bs, 1H), 8.48-8.41 (m, 2H), 7.78-6.74 (m, 11H)

Beispiel 8: 1-Benzyl-4-(4-fluorphenyl)-5-(4-pyridyl)-2-thio-imidazol

Zur Herstellung der im Titel benannten Verbindung wurde das Verfahren gemäß Beispiel 2 verwendet, wobei 2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoethanon in Schritt (a) zusammen mit der äquimolaren Menge Benzylamin umgesetzt wurde.

IR: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3032, 1587, 1497, 1225, 1158, 837, 816

^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 12.88 (bs, 1H), 8.56-8.53 (m, 2H), 7.27-6.90 (m, 11H), 5.28 (s, 2H)

Beispiel 9: 1-Dimethylaminophenyl-4-(4-fluorphenyl)-5-(4-pyridyl)-2-thio-imidazol

Zur Herstellung der im Titel benannten Verbindung wurde das Verfahren gemäß Beispiel 2 verwendet, wobei 2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoethanon in Schritt (a) zusammen mit der äquimolaren Menge 4-Dimethylaminobenzylamin umgesetzt wurde.

IR: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2891, 1606, 1500, 1357, 1225, 835, 816

^1H NMR (d_6 -DMSO, ppm): 13.05 (bs, 1H), 8.43-8.41 (m, 2H), 7.37-7.03 (m, 8H), 6.98-6.60 (m, 2H), 2.89 (s, 6H)

Beispiel 10: 4-(4-Fluorphenyl)-1-(3-pyridyl)-5-(4-pyridyl)-2-thio-imidazol

Zur Herstellung der im Titel benannten Verbindung wurde das Verfahren gemäß Beispiel 2 verwendet, wobei 2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoethanon in Schritt (a) zusammen mit der äquimolaren Menge 3-Pyridylamin umgesetzt wurde.

IR: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3035, 1597, 1478, 1433, 1433, 1224, 813, 708

^1H NMR (d_6 -DMSO, ppm): 13.34 (s, 1H), 8.54-8.45 (m, 4H), 7.76-7.75 (m, 1H), 7.40-7.13 (m, 7H)

Beispiel 11: 1-Dimethylaminoethyl-4-(4-fluorphenyl)-5-(4-pyridyl)-2-thio-imidazol

Es wurde das gleiche Verfahren wie in Beispiel 1 verwendet, wobei das 2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoethanon in Schritt (d) mit der doppelten äquivalenten Menge 1,3,5-Tri(2-dimethylaminoethyl)hexahydro-1,3,5-triazin umgesetzt wurde.

IR: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2772, 1597, 1503, 1225, 835, 815

^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 8.74-8.72 (m, 2H), 7.30-7.17 (m, 4H), 7.04-6.94 (m, 2H), 4.13 (t, 2H, J= 6.8 Hz), 2.56 (t, 2H, J= 6.7 Hz), 2.11 (s, 6H)

Beispiel 12: 4-(4-Fluorphenyl)-5-(4-pyridyl)-1-(2,2,6,6-tetramethylpiperidin-4-yl)-2-thio-imidazol

Es wurde das gleiche Verfahren wie in Beispiel 1 verwendet, wobei das 2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoethanon in Schritt (d) mit der doppelten molaren Menge 2,2,6,6-Tetramethyl-4-methylenamino-piperidin umgesetzt wurde.

IR: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2964, 1587, 1498, 1352, 1234, 838, 815

Beispiel 13 : 1-Dimethylaminopropyl-4-(4-fluorphenyl)-5-(4-pyridyl)-2-thio-imidazol

Es wurde das gleiche Verfahren wie in Beispiel 1 verwendet, wobei das 2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoethanon in Schritt (d) mit der doppelten äquivalenten Menge 1,3,5-Tri(3-dimethylaminopropyl)hexahydro-1,3,5-triazin wurde.

Beispiel 14: 4-(4-Fluorphenyl)-1-(3-N-morpholinopropyl)-5-(4-pyridyl)-2-thio-imidazol

Es wurde das gleiche Verfahren wie in Beispiel 1 verwendet, wobei das 2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoethanon in Schritt (d) mit der doppelten äquivalenten Menge 1,3,5-Tri-(N-morpholinopropyl)hexahydro-1,3,5-triazin umgesetzt wurde.

IR: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2847, 1502, 1233, 1114, 842, 817

^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 12.11 (bs, 1H), 8.75-8.71 (m, 2H), 7.26-7.18 (m, 4H), 7.05-6.95 (m, 2H), 4.15-4.07 (m, 2H), 3.61-3.57 (m, 4H), 2.32-2.23 (m, 6H), 1.86-1.75 (m, 2H)

Beispiel 15: 4-(4-Fluorphenyl)-1-(4-methylsulfanylphenyl)-5-(4-pyridyl)-2-thio-imidazol

Es wurde das gleiche Verfahren wie in Beispiel 1 verwendet, wobei das 2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoethanon in Schritt (d) mit der doppelten

äquivalenten Menge 1,3,5-Tri(4-methylsulfanylphenyl)hexahydro-1,3,5-triazin umgesetzt wurde.

IR: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2693, 1597, 1495, 1220, 844, 817

^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 12.43 (bs, 1H), 8.47-8.44 (m, 2H), 7.32-7.12 (m, 6H), 7.06-6.97 (m, 2H), 6.90-6.87 (m, 2H), 2.50 (s, 3H)

Beispiel 16: 4-(4-Fluorphenyl)-1-N-morpholinoethyl-5-(4-pyridyl)-2-thio-imidazol

Es wurde das gleiche Verfahren wie in Beispiel 1 verwendet, wobei das 2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoethanon in Schritt (d) mit der doppelten äquivalenten Menge 1,3,5-Tri(N-morpholinoethylhexahydro-1,3,5-triazin umgesetzt wurde.

IR: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2813, 1599, 1508, 1232, 1117, 850, 835

^1H NMR (d_6 -DMSO): 12.91 (bs, 1H), 8.71-8.68 (m, 2H), 7.49-7.46 (m, 2H), 7.25-7.16 (m, 4H), 4.04 (t, 2H, J= Hz), 2.40 (t, 2H, J= Hz), 2.16 (t, 4H, J= 3.8 Hz)

Beispiel 17: 4-(4-Fluorphenyl)-1-(3-hydroxypropyl)-5-(4-pyridyl)-2-thio-imidazol

Es wurde das gleiche Verfahren wie in Beispiel 1 verwendet, wobei das 2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoethanon in Schritt (d) mit der doppelten äquivalenten Menge 1,3,5-Tri(3-hydroxypropyl)hexahydro-1,3,5-triazin umgesetzt wurde.

IR: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3049, 2926, 1499, 1223, 1162, 1061, 838

^1H NMR (d_6 -DMSO, ppm): 12.98 (s, 1H), 8.71-8.68 (m, 2H), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.29-7.12 (m, 4H), 4.47-4.43 (bs, 1H), 3.97 (t, 2H, J= 7.4 Hz), 3.27 (t, 2H, J= 6.2 Hz), 1.68-1.54 (m, 2H)

Beispiel 18: 1-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-4-(4-fluorphenyl)-5-(4-pyridyl)-2-thio-imidazol

Es wurde das gleiche Verfahren wie in Beispiel 1 verwendet, wobei das 2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoethanon in Schritt (d) mit der doppelten molaren Menge 1-Benzyl-4-methylenamino-piperidin umgesetzt wurde.

IR: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2903, 1504, 1247, 1227, 853, 741

^1H NMR (d_6 -DMSO): 12.93 (s, 1H), 8.73-8.70 (m, 2H), 7.50-7.47 (m, 2H), 7.29-7.11 (m, 9H), 3.96-4.12 (m, 1H), 3.38 (s, 2H), 3.85-3.75 (m, 2H), 2.31-2.18 (m, 2H), 1.93-1.64 (m, 4H)

Beispiel 19: 1-Allyl-4-(4-fluorphenyl)-5-(4-pyridyl)-2-thio-imidazol

Es wurde das gleiche Verfahren wie in Beispiel 1 verwendet, wobei das 2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)- α -hydroxyiminoethanon in Schritt (d) mit der doppelten äquivalenten Menge 1,3,5-Tri(prop-2-en-1-yl)hexahydro-1,3,5-triazin umgesetzt wurde.

IR: $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2695, 1700, 1600, 1506, 1421, 1227, 1005, 934, 927, 841, 829, 817

^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 12.49 (bs, 1H), 8.72-8.65 (m, 2H), 7.29-7.22 (m, 4H), 7.04-6.96 (m, 2H), 6.00-5.81 (m, 1H), 5.25-5.19 (m, 1H), 5.02-4.93 (m, 1H), 4.66-4.64 (m, 2H)

Beispiel 20: 5-(4-Fluorphenyl)-4-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-thiola) 2-(4-Fluorphenyl)-3-hydroxy-3-pyridin-4-yl-acrylonitril

100 ml absolutes Methanol wurden mit 30% Natriummethylatlösung (0,7 Mol/ 57,7 g) versetzt. 4-Fluorphenylacetonitril (0,5 Mol/67,7 g) und Isonicotinsäureethylester (0,5 Mol / 75,8 g) wurden nacheinander zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 20 min gerührt und refluxiert. Anschließend wurde der Ansatz mit 600 g Eis versetzt und 10 min weiter gerührt. Nach Ansäuern mit konzentrierter HCl fiel die Titelverbindung als gelber Niederschlag aus. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit H_2O gewaschen und im Vakuum über P_2O_5 getrocknet. Ausbeute: 96,5 g (70%)

^1H -NMR ($[\text{D}^6]\text{DMSO}$) : (CDCl_3) (1:1) δ [ppm] = 8,8 (d, 2H, AA' 4-Pyr) , 7,8(m, 2H, 4-F-Phe) , 7,7 (d, 2H, BB' 4-Pyr) , 7,1 (m, 2H, 4-F-Phe), Enol Signal nicht sichtbar.

IR : 2198 cm^{-1} , 1706 cm^{-1} , 1604 cm^{-1} , 1503 cm^{-1} , 1411 cm^{-1} , 1336 cm^{-1} , 1300 cm^{-1} , 1233 cm^{-1} , 1161 cm^{-1} , 1065 cm^{-1} , 1019 cm^{-1} , 856 cm^{-1} , 805 cm^{-1} , 760 cm^{-1} , 695 cm^{-1}

b) 2-(4-Fluorphenyl)-1-pyridin-4-yl-ethanon

2-(4-Fluorphenyl)-3-hydroxy-3-pyridin-4-yl-acrylonitril (0,15 Mol / 40,6 g) wurde in 290 ml 48% HBr gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde 24 h unter starkem Rühren refluxiert. Anschließend wurden 500 g Eis zum Reaktionsansatz zugegeben und erneut 2h gerührt. Nach Zugabe von weiteren 300 g Eis und Neutralisation des Ansatzes auf pH 7 mit konzentriertem NH_3 und weiteren 60

min Rühren fiel die Titelverbindung als ockerbrauner Niederschlag aus. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit H₂O gewaschen und im Vakuum über P₂O₅ getrocknet. Ausbeute 16,1 g (50%)

5 ¹H-NMR (CDCl₃) : δ[ppm] = 8,8 (d ,2H ,AA' 4-Pyr) , 7,8 (d ,2H ,BB' 4-Pyr) , 7,2 (m , 2H ,4-F Phe) , 7,0 (m ,2H ,4-F-Phe) , 4,3 (s ,2H ,-CH₂-)

c) 1-(4-Fluorphenyl)-2-pyridin-4-yl-ethan-1,2-dion-1-oxim

10

2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridinyl)ethanon (0,1 Mol / 25,2 g) wurde in 330 ml Methanol suspendiert. Nach Zugabe von Natriumacetat (0,44 Mol / 36,1 g) und Hydroxylamin * HCl (0,32 Mol / 22,0 g) wurde das Reaktionsgemisch 1 h unter Rühren refluxiert. Beim Abkühlen im Eisbad fiel die Titelverbindung als weißer Niederschlag aus. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit H₂O gewaschen und im Vakuum über P₂O₅ getrocknet. Ausbeute: 14,3 g (62%)

15

¹H-NMR (CDCl₃) : δ[ppm] = 11,7 (s ,1H ,-OH) , 8,6 (d ,2H ,AA' 4-Pyr) , 7,5 (d ,2H ,BB' 4-Pyr) , 7,2 (m ,2H ,4-F-Phe) , 6,9 (m ,2H ,4-F-Phe) , 4,2 (s ,2H ,-CH₂-)

20

IR : 2727cm⁻¹ , 1597cm⁻¹ , 1504cm⁻¹ , 1442cm⁻¹ , 1413cm⁻¹ , 1334cm⁻¹ , 1306cm⁻¹ , 1223cm⁻¹ , 1159cm⁻¹ , 1094cm⁻¹ , 1075cm⁻¹ , 1006cm⁻¹ , 971cm⁻¹ , 933cm⁻¹ , 837cm⁻¹ , 827cm⁻¹ , 814cm⁻¹ , 782cm⁻¹ , 766 cm⁻¹ , 731 cm⁻¹ , 694 cm⁻¹ , 668 cm⁻¹

25

d) 2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridinyl)ethanon-O-[(4-methylphenyl)sulfonyl]oxim

2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridinyl)ethanonoxim (0,04 Mol / 10,1 g) wurde unter einer Argonatmosphäre in 50 ml absolutem Pyridin gelöst. Die Lösung wurde im Eisbad auf 0°C abgekühlt und unter Rühren portionsweise mit Toluolsulfonsäurechlorid (0,05 Mol / 10,1 g) versetzt. Nach beendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Ansatz auf 500 ml Eiswasser gegossen. Die Titelverbindung fiel unter Rühren als weißer Niederschlag aus. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit H₂O gewaschen und im Trockenschrank bei 50°C getrocknet. Ausbeute: 14,9 g (88%)

30

35

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta[\text{ppm}] = 8,6$ (d, 2H, AA' 4-Pyr) , 7,9 (m, 2H 4-Tos) , 7,5 (d, 2H, BB' 4-Pyr) , 7,4 (m, 2H 4-Tos) , 7,1 (m, 2H 4-F-Phe) , 6,9 (m, 2H 4-F-Phe) , 4,1 (s, 2H $-\text{CH}_2-$) , 2,5 (s, 3H $-\text{CH}_3$)

5

IR : 2753cm^{-1} , 1597cm^{-1} , 1505cm^{-1} , 1414cm^{-1} , 1335cm^{-1} , 1224cm^{-1} , 1094cm^{-1} , 1075cm^{-1} , 1007cm^{-1} , 934cm^{-1} , 838cm^{-1} , 827cm^{-1} , 815cm^{-1} , 783cm^{-1} , 767cm^{-1} , 732cm^{-1} , 668cm^{-1} , 655cm^{-1}

10 e) 5-(4-Fluorphenyl)-4-(4-pyridinyl)imidazol-2-thion

Unter Argonatmosphäre wurde 2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridinyl)ethanon-O-[(4-methylphenyl)sulfonyl]oxim (0,03Mol /10,0 g) in 60 ml absolutem Ethanol gelöst. Der Ansatz wurde im Eisbad auf 0°C abgekühlt und tropfenweise mit
 15 eine frisch hergestellten Lösung aus Natrium (0,03M/0,75g) in 30 ml absolutem Ethanol versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 1,5h bei 0°C gerührt. Nach Zugabe von 500 ml Diethylether wurde weitere 30 min gerührt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert und 4x mit je 50 ml Diethylether gewaschen. Die vereinigte etherische Phase wurde 3x mit je 90
 20 ml HCl 10% extrahiert. Der wässrige Extrakt wurde auf 40 ml eingeeengt und mit KSCN (0,05 Mol /5,0 g) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend 1h unter Rühren refluxiert. Beim Neutralisieren mit 270 ml 5% NaHCO_3 Lösung fiel die Titelverbindung als gelber Niederschlag aus. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit H_2O gewaschen und im Trockenschrank bei
 25 60°C getrocknet. Ausbeute: 5,6 g (79%)

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}^6]\text{DMSO}$) : (CDCl_3) (1:1) $\delta[\text{ppm}] = 12,7$ (d, 2H NH) , 8,5 (d, 2H, AA' 4-Pyr) , 7,5 (m, 2H 4-F-Ph) , 7,3 (d, 2H, BB' 4-Pyr) , 7,1 (m, 2H 4-F-Phe)

30 IR : 1603cm^{-1} , 1518cm^{-1} , 1424cm^{-1} , 1227cm^{-1} , 1161cm^{-1} , 1100cm^{-1} , 1005cm^{-1} , 845cm^{-1} , 683cm^{-1}

35 **Allg. Vorschrift zur Synthese der 2-Thioether am Beispiel der 5-(4-Fluorphenyl)-4-(4-pyridinyl)imidazol-2-thioether:**

Unter Argonatmosphäre wurde 5-(4-Fluorphenyl)-4-(4-pyridinyl)imidazol-2-thion (0,001 Mol / 0,271 g) in 20 ml absolutem Methanol gelöst. Danach wurde mit Natrium-ethanolat (0,0012 Mol / 0,065 g) versetzt und 10 min gerührt. Zu der Vorlage

wurde der jeweilige *Bromaliphat* (0,0011 Mol), gelöst in 10 ml absolutem Methanol, zugetropft. Danach wurde 4h refluxiert und anschließend 2h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Neutralisation mit HCl 10% auf pH 7 wurde die Flüssigkeit im Vakuum abgetrennt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie aufgearbeitet
(Fließmittel: CH₂Cl₂/EtOH 9:1; Kieselgel).

Nach diesem Verfahren wurden folgende Verbindungen erhalten:

Beispiel 21: 5-(4-Fluorphenyl)-4-(4-pyridinyl)imidazol-2-thio-1-propan-2,3-diol

¹H-NMR ([D⁶]DMSO) δ[ppm] = 12,8 (s, 1H NH), 8,5 (d, 2H AA' 4-Pyr), 7,5 (m, 2H, 4-F-Phe), 7,3 (d, 2H, BB' 4-Pyr), 7,2 (m, 2H, 4-F-Phe), 5,3 (d, 1H, OH), 4,8 (t, 1H, OH), 3,7 (m, 2H CH₂-OH), 3,4 (m, 1H CH-OH), 3,1 (d, 2H CH₂)

IR : 3401cm⁻¹, 1604cm⁻¹, 1542cm⁻¹, 1505cm⁻¹, 1423cm⁻¹, 1371cm⁻¹, 1230cm⁻¹, 1157cm⁻¹, 1063cm⁻¹, 1002cm⁻¹, 968cm⁻¹, 879cm⁻¹, 832cm⁻¹, 700cm⁻¹, 679cm⁻¹,

Beispiel 22: 5-(4-Fluorphenyl)-4-(4-pyridinyl)imidazol-2-thio-2-malonsäurediethylester

¹H-NMR ([D⁶]DMSO) δ[ppm] = 13,1 (s, 1H NH), 8,5 (d, 2H AA' 4-Pyr), 7,5 - 7,1 (m, 6H, Ar), 5,3 (s, 1H CH), 4,2 (m, 2H O-CH₂), 1,9 (t, 3H -CH₃)

IR : 2962cm⁻¹, 1758cm⁻¹, 1604cm⁻¹, 1506cm⁻¹, 1366cm⁻¹, 1233cm⁻¹, 1171cm⁻¹, 1096cm⁻¹, 1023cm⁻¹, 1002cm⁻¹, 971cm⁻¹, 835cm⁻¹, 698cm⁻¹, 680cm⁻¹

Beispiel 23: 5-(4-Fluorphenyl)-4-(4-pyridinyl)imidazol-2-thio-3-butyrolacton

¹H-NMR ([D⁶]DMSO) δ[ppm] = 13,0 (s, 1H NH), 8,5 (d, 2H AA' 4-Pyr), 7,5 - 7,2 (m, 6H, AC), 7,3 (d, 2H BB' 4-Pyr), 7,2 (m, 2H 4-F-Phe), 4,5 (t, 1H S-CH), 4,3 (t, 2H O-CH₂), 2,7 (m, 2H -CH₂-)

IR : 2638cm⁻¹, 1773cm⁻¹, 1601cm⁻¹, 1508cm⁻¹, 1372cm⁻¹, 1271cm⁻¹, 1160cm⁻¹, 1063cm⁻¹, 1005cm⁻¹, 968cm⁻¹, 834cm⁻¹, 814cm⁻¹, 698cm⁻¹, 685cm⁻¹

Beispiel 24: 5-(4-Fluorphenyl)-4-(4-pyridinyl)imidazol-2-thio-2-butansäure-4-ol

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}^6]\text{DMSO}$) $\delta[\text{ppm}] = 13,0$ (s, 1H NH) , 8,5 (d, 2H AA' 4-Pyr) , 7,5 (m, 2H 4-F-Phe) , 7,3 (d, 2H BB' 4-Pyr) , 7,2 (m, 2H 4-F-Phe) , 4,5 (t, 1H –CH) , 4,3 (m, 2H –CH₂OH) 2,7 (m, 2H –CH₂-)

IR : 2607cm⁻¹ , 1771cm⁻¹ , 1601cm⁻¹ , 1507cm⁻¹ , 1412cm⁻¹ , 1372cm⁻¹ , 1217cm⁻¹ , 1160cm⁻¹ , 1063cm⁻¹ , 1005cm⁻¹ , 968cm⁻¹ , 833cm⁻¹ , 814cm⁻¹ , 697cm⁻¹ , 684cm⁻¹

Beispiel 25: 5-(4-fluorphenyl)-4-(4-pyridinyl)imidazol-2-thio-5-valeriansäuremethyl-ester

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}^6]\text{DMSO}$) $\delta[\text{ppm}] = 12,7$ (s, 1H NH) , 8,4 (d, 2H AA' 4-Pyr) , 7,5 (m, 2H 4-F-Phe) , 7,3 (d, 2H BB' 4-Pyr) , 7,2 (m, 2H 4-F-Phe) , 3,5 (s, 3H –CH₃) , 3,1 (t, 2H S-CH₂) , 2,3 (t, 2H –CH₂-CO) , 1,6 (m, 4H –CH₂-CH₂-)

IR : 2631cm⁻¹ , 1732cm⁻¹ , 1599cm⁻¹ , 1541cm⁻¹ , 1508cm⁻¹ , 1426cm⁻¹ , 1369cm⁻¹ , 1253cm⁻¹ , 1222cm⁻¹ , 1160cm⁻¹ , 1092cm⁻¹ , 1063cm⁻¹ , 1004cm⁻¹ , 966cm⁻¹ , 833cm⁻¹ , 815cm⁻¹ , 745cm⁻¹ , 727cm⁻¹ , 699 cm⁻¹ , 686 cm⁻¹

Beispiel 25a: 5-(4-Fluorphenyl)-4-(4-pyridinyl)imidazol-2-thio-4-buttersäuremethyl-ester

IR (ATR) 2950, 2651, 1732, 1604, 1544, 1470, 1449, 1417, 1254, 1227, 1152, 1026, 1005, 829, 790, 708, 697, 681 cm⁻¹

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) 13.0 (s, 1H, NH), 8.5 (d, 2H, AA' 4-Pyr), 7.6-7.5 (m, 2H, 4-F-Phe), 7.3 (d, 2H, BB' 4-Pyr), 7.2-7.0 (m, 2H, 4-F-Phe), 3.5 (s, 3H, –CH₃), 3.1 (t, 2H, S-CH₂ 8 Hz), 2.4 (t, 2H, –CH₂-CO 6 Hz), 1.8 (t, 2H, –CH₂ 7 Hz)

Beispiel 25b: 5-(4-Fluorphenyl)-4-(4-pyridinyl)imidazol-2-thio-4-crotonsäuremethylester

IR (ATR)	3251, 1739, 1602, 1543, 1481, 1364, 1260, 1227, 1199, 1065, 1001, 972, 896, 852, 831, 759, 702, 673 cm ⁻¹
¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆)	δ (ppm) 13.0 (s, 1H, NH), 8.4 (d, 2H, AA' 4-Pyr), 7.6-7.5 (m, 2H, 4-F-Phe), 7.4 (d, 2H, BB' 4-Pyr), 7.2-7.0 (m, 2H, 4-F-Phe), 4.9-4.8 (m, 1H, =CH-CO), 4.3-4.2 (m, 1H, =CH-), 3.7 (d, 2H, S-CH ₂ 8 Hz), 3.5 (s, 3H, -CH ₃ 7 Hz)

Beispiel 25c: 5-(4-Fluorphenyl)-4-(4-pyridinyl)imidazol-2-thio-2-essigsäuremethylester

IR (ATR)	2638, 1742, 1600, 1508, 1434, 1294, 1222, 1155, 1062, 1003, 967, 892, 836, 814, 699, 684 cm ⁻¹
¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆)	δ (ppm) 12.9 (s, 1H, NH), 8.4 (d, 2H, AA' 4-Pyr), 7.7-7.6 (m, 2H, 4-F-Phe), 7.3 (d, 2H, BB' 4-Pyr), 7.2-7.1 (m, 2H, 4-F-Phe), 4.0 (s, 2H, S-CH ₂ 8 Hz), 3.6 (s, 3H, -CH ₃ 7 Hz)

5 Beispiel 25d: 5-(4-Fluorphenyl)-4-(4-pyridinyl)imidazol-2-thio-3-propyl-N-phthalimid

IR (ATR)	2643, 1746, 1710, 1601, 1508, 1387, 1295, 1220, 1158, 1095, 1004, 968, 837, 815, 716, 696, 685 cm ⁻¹
¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆)	δ (ppm) 12.8 (s, 1H, NH), 8.4 (d, 2H, AA' 4-Pyr), 7.8-7.7 (m, 4H, Phe), 7.6-7.5 (m, 2H, 4-F-Phe), 7.3 (d, 2H, BB' 4-Pyr), 7.2-7.1 (m, 2H, 4-F-Phe), 3.9 (t, 2H, S-CH ₂ 6 Hz), 3.4 (t, 2H N-CH ₂ 7 Hz)

Beispiel 25e: 5-(4-Fluorphenyl)-4-(4-pyridinyl)imidazol-2-thio-2-essigsäureethylester

IR (ATR)	2591, 1748, 1599, 1507, 1401, 1291, 1254, 1215, 1158, 1093, 1062, 1028, 1005, 965, 891, 836, 814, 747, 700, 686 cm ⁻¹
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	δ (ppm) 12.9 (s, 1H, NH), 8.4 (d, 2H, AA' 4-Pyr), 7.6-7.5 (m, 2H, 4-F-Phe), 7.4 (d, 2H, BB' 4-Pyr), 7.3-7.2 (m, 2H, 4-F-Phe), 4.2-4.1 (m, 2H, O-CH ₂), 4.0 (s, 2H, S-CH ₂), 1.2 (t, 3H, -CH ₃ 7 Hz)

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der Imidazol-2-thioether am Beispiel der 5-(4-Fluorphenyl)-4-(4-pyridinyl)-3-methylimidazol-2-thioether**a) 1-(4-Fluorphenyl)-2-pyridin-4-yl-ethan-1,2-dion-1-oxim**

2-(4-Fluorphenyl)-1-pyridin-4-yl-ethanon (0,04 Mol / 8,6 g) (hergestellt wie Beispiel 20, Stufen (a) und (b), beschrieben) wurde in 80 ml Eisessig gelöst. Anschließend wurde NaNO₂ (0,04 Mol / 2,76 g), gelöst in minimalst möglicher Menge H₂O, unter Eiskühlung und Rühren zugetropft. Danach wurde 2 h bei 0 °C weitergerührt. Anschließend wurden 500 ml H₂O zugegeben und bei Raumtemperatur erneut 1 h gerührt. Dabei fiel die Titelverbindung als weißes Pulver aus. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit H₂O gewaschen und im Vakuum über P₂O₅ getrocknet. Ausbeute: 5,9 g (60 %)

¹H-NMR ([D⁶]DMSO) δ[ppm] = 13,0 (s, 1H -OH) , 8,7 (d, 2H AA'4-Pyr), 7,7 (m, 2H 4-F-Phe) 7,5 (d, 2H BB'4-Pyr) , 7,3 (m, 2H 4-F-Phe), 3,3 (s, 1H -CH)

b) 5-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-4-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ol

1-(4-Fluorphenyl)-2-pyridin-4-yl-ethan-1,2-dione-1-oxim (0,0123 Mol / 3,0 g) wurde in 40 ml absolutem Ethanol suspendiert. N, N, N-Trimethyltriazin (0,0123 Mol / 1,59 g), gelöst in 10 ml absolutem Ethanol, wurde zugetropft. Danach wurde der Ansatz 12 h unter starkem Rühren refluxiert. Anschließend wurde der Ansatz 12 h in den Kühlschrank gestellt, wobei die Titelverbindung als weißer Niederschlag ausfiel. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit Diethylether gewaschen. Ausbeute: 2,4 g (76,2 %)

¹H-NMR ([D⁶]DMSO): δ[ppm] = 13,0 (s, 1H NH), 8,6 (d, 2H AA'4-Pyr), 7,5 (m, 2H 4-F-Phe), 7,4 (d, 2H BB'4-Pyr), 7,2 (m, 2H 4-F-Phe), 3,5 (s, 3H N-CH₃)

5 c) 5-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-4-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-thiol

4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ol (0,01 Mol / 2,7 g) wurde in 40 ml CHCl₃ gelöst und im Eisbad auf 0 °C gekühlt. Danach wurde Tetramethylcyclobutan-1,3-thion (0,01 Mol / 1,77 g), gelöst in CHCl₃, zuge-
 10 tropft. Anschließend wurde der Ansatz 10 Minuten bei 0 °C und danach 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde der Ansatz im Vakuum zu einem braunen dickflüssigen Öl eingengt. Nach Zugabe von Diethylether fiel die Titelverbindung als gelber Niederschlag aus. Der Niederschlag wurde
 15 abfiltriert, mit Aceton und anschließend mit Petrolether gewaschen. Ausbeute: 2,57 g (90 %)

¹H-NMR ([D⁶]DMSO): δ[ppm] = 13,0 (s, 1H NH), 8,6 (d, 2H AA'4-Pyr), 7,4 (m, 2H 4-F-Phe), 7,2 (d, 2H BB'4-Pyr), 7,1 (m, 2H 4-F-Phe), 3,4 (s, 3H N-CH₃)

20 d) 5-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-4-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-thioether

5-(4-Fluorphenyl)-4-(4-pyridinyl)-3-methylimidazol-2-thion (0,002 Mol / 0,572 g) und K₂CO₃ (0,0024 Mol / 0,188 g) wurden in 40 ml absolutem Tetrahydrofuran oder Methanol unter Rühren suspendiert. Anschließend
 25 wurde der jeweilige Chloraliphathat oder Bromaliphathat (0,0021 M), gelöst in absolutem Methanol oder Tetrahydrofuran zugetropft. Der Ansatz wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgetrennt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie aufgearbeitet (Fließmittel: CH₂Cl₂/EtOH 9:1 oder 9,5 : 0,5; Kieselgel). Das Produkt wird gegebenenfalls
 30 in Ethylacetat/CH₂CH₂ aufgenommen und mit der fünffachen Menge Petrolether versetzt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert.

Nach diesem Verfahren wurden folgende Verbindungen erhalten:

35 Beispiel 26: 1-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]-propan-2-one

¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm] = 8,7 (d, 2H AA'4-Pyr), 7,3 (m, 2H 4-F-Phe), 7,2 (d, 2H BB'4-Pyr), 6,9 (m, 2H 4-F-Phe), 4,1 (s, 2H S-CH₂), 3,5 (s, 3H N-CH₃), 2,4 (s, 3H CO-CH₃).

Beispiel 27: 1-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]-N,N-dimethylacetamid

¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm] = 8,7 (d, 2HAA'4-Pyr), 7,3 (m, 2H 4-F-Phe), 7,2 (d, 2H BB'4-Pyr), 6,9 (m, 2H 4-F-Phe), 4,2 (s, 2H S-CH₂), 3,5 (s, 3H N-CH₃), 3,0 (s, 3H N-CH₃), 2,9 (s, 3H N-CH₃).

Beispiel 28: 3-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]-pentan-2,4-dion

¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm] = 8,7 (d, 2HAA'4-Pyr), 7,3 (m, 2H 4-F-Phe), 7,2 (d, 2H BB'4-Pyr), 6,9 (m, 2H 4-F-Phe), 3,5 (s, 3H N-CH₂), 2,5 (s, 6[H N-CH₃]₂) Enol Signal nicht sichtbar.

Beispiel 29: 2-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]-3-oxobutansäureethylester

¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm] = 13,7 (s, 0,5H OH), 8,6 (d, 2HAA'4-Pyr), 7,3 (m, 2H 4-F-Phe), 7,2 (d, 2H BB'4-Pyr), 6,9 (m, 2H 4-F-Phe), 5,3 (s, 0,5 H CH), 4,3 (m, 2H O-CH₂), 3,6 (s, 3H N-CH₃), 2,5 (s, 3H CO-CH₃), 1,2 (t, 3H -CH₃)

Beispiel 30: 4-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]-3-oxobutansäureethylester

¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm] = 8,7 (d, 2HAA'4-Pyr), 7,3 (m, 2H 4-F-Phe), 7,2 (d, 2H BB'4-Pyr), 6,9 (m, 2H 4-F-Phe), 4,2 (s, 2H CO-CH₂), 4,1 (m, 2H O-CH₂), 3,6 (s, 2H CO-CH₂-CO), 3,5 (s, 3H N-CH₃), 1,2 (t, 3H -CH₃)

Beispiel 31: 4-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]-but-2-ensäuremethylester

¹H-NMR (CDCl₃) : δ[ppm] = 8,7 (d, 2H) , 7,3 (m, 2H) , 7,2 (d, 2H) , 6,9 (m, 2H) , 6,8 (d 1H) , 5,9 (d 1H) , 3,9 (d 2H) , 3,7 (s 3H) , 3,5 (s 3H)

Beispiel 32: 2-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]-1-morpholin-4-yl-ethanon

¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm] = 8,7 (d, 2H) , 7,3 (m, 2H) , 7,2 (d, 2H) , 6,9 (m, 2H) , 4,2 (s 2H) , 3,7 (m 8H) , 3,6 (s 3H)

Beispiel 33: 2-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]-1-piperidin-1-yl-ethanon

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 8,7$ (d, 2H), 7,3 (m, 2H), 7,2 (d, 2H), 6,9 (m, 2H), 4,2 (s 2H), 3,6 (m 4H), 3,5 (3H), 1,6 (m 6H)

Beispiel 34: 2-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]-1-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-ethanon

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 8,7$ (d, 2H), 7,3 (m, 2H), 7,2 (d, 2H), 6,9 (m, 2H), 4,2 (s 2H), 3,9 (m 4H), 3,5 (s 3H), 1,9 (m 1H), 1,6 (s 1H), 1,5 (m 4H)

Beispiel 35: 3-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]-propionsäureethylester

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 8,7$ (d, 2H), 7,3 (m, 2H), 7,2 (d, 2H), 6,9 (m, 2H), 4,1 (q 2H), 3,5 (s 3H), 3,4 (t 2H), 2,2 (t 2H), 1,3 (t 3H)

Beispiel 36: 2-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]-essigsäure

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 8,7$ (d, 2H), 7,4 (m, 2H), 7,3 (d, 2H), 7,0 (m, 2H), 4,0 (s 2H), 3,4 (s 3H) OH nicht sichtbar

Beispiel 37: 3-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]-propionsäure

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 8,7$ (d, 2H), 7,4 (m, 2H), 7,3 (d, 2H), 7,0 (m, 2H), 3,4 (s 3H), 3,3 (t 2H), 2,7 (t 2H) OH nicht sichtbar

Beispiel 38: 1-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]-pentan-2,4-dion

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 8,7$ (d, 2H), 7,3 (m, 2H), 7,2 (d, 2H), 6,9 (m, 2H), 5,7 (s 1H), 3,9 (s 2H), 3,5 (s 3H), 2,2 (s 2H), 2,0 (s 3H)

Beispiel 39: 4-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]-butansäure

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 8,7$ (d, 2H), 7,3 (m, 2H), 7,2 (d, 2H), 6,9 (m, 2H), 3,5 (s 3H), 3,3 (t 2H), 2,6 (t 2H), 2,1 (m 2H)

Beispiel 40: 2-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]-N-(2-hydroxy-1,1-bis-hydroxymethyl-ethyl)-acetamid

¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm] = 8,7 (d, 2H), 7,2 (m, 2H), 7,1 (d, 2H), 6,9 (m, 2H), 11,3 (s 1H), 4,7 (s 2H), 3,7 (s 3H), 3,6 (m 6H), 2,1 (s 3H)

5

Beispiel 41: 2-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]-N,N-bis-(2-hydroxy-ethyl)-acetamid

¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm] = 8,6 (d, 2H), 7,2 (m, 2H), 7,1 (d, 2H), 6,9 (m, 2H), 4,2 (s 2H), 3,7 (m 4H), 3,6 (m 4H), 3,5 (s 3H), 2,3 (s 2H)

10

Beispiel 42: N-(2,3-Dihydroxypropyl)-2-[4-(4-fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]-acetamid

¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm] = 8,7 (d, 2H), 7,3 (m, 2H), 7,2 (d, 2H), 6,9 (m, 2H), 11,2 (s 1H), 3,8 (m 5H), 3,6 (s 3H), 3,5 (s 2H), 2,1 (s 2H)

15

Beispiel 43: 3-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]-N-(2-hydroxy-1,1-bis-hydroxymethyl-ethyl)-propionamid

¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm] = 8,6 (d, 2H), 7,3 (m, 2H), 7,2 (d, 2H), 6,9 (m, 2H), 11,3 (s 1H), 3,7 (s 3H), 3,6 (m 6H), 3,4 (t 2H), 2,8 (t 2H), 2,1 (s 3H)

20

Beispiel 44: 3-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]-N,N-bis-(2-hydroxy-ethyl)-propionamid

¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm] = 8,6 (d, 2H), 7,3 (m, 2H), 7,2 (d, 2H), 6,9 (m, 2H), 3,8 (m 4H), 3,8 (m 4H), 3,6 (m 4H), 3,5 (s 3H), 3,3 (t 2H), 2,8 (t 2H), 2,3 (s 2H)

25

Beispiel 45: 3-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]-2-oxo-propionsäureethylester

¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm] = 8,7 (d, 2H), 7,2 (m, 2H), 7,1 (d, 2H), 6,8 (m, 2H), 4,2 (q 2H), 3,8 (s 2H), 3,6 (s 3H), 1,2 (t 3H)

30

Beispiel 46: 4-[2-(2-Chlor-ethylsulfanyl)-5-(4-fluorphenyl)-3-methyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin

¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm] = 8,7 (d, 2H), 7,4 (m, 2H), 7,2 (d, 2H), 6,9 (m, 2H), 3,9 (t 2H), 3,6 (t 2H), 3,5 (s 3H)

Beispiel 47: 4-[2-(3-Chlor-propylsulfanyl)-5-(4-fluorphenyl)-3-methyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin

¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm] = 8,7 (d, 2H), 7,3 (m, 2H), 7,2 (d, 2H), 6,9 (m, 2H), 3,7 (t 2H), 3,5 (s 3H), 3,4 (t 2H), 2,3 (m 2H)

Beispiel 48: 2-{2-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]-ethyl}-isoindol-1,3-dion

¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm] = 8,7 (d, 2H), 8,1 (d 2H), 7,7 (m 2H), 7,4 (m, 2H), 7,2 (d, 2H), 6,9 (m, 2H), 4,0 (t 2H), 3,2 (t 2H)

Beispiel 49: 2-{3-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]-propyl}-isoindol-1,3-dion

¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm] = 8,7 (d, 2H), 8,1 (d 2H), 7,7 (m 2H), 7,4 (m, 2H), 7,2 (d, 2H), 6,9 (m, 2H), 3,6 (t 2H), 2,9 (t 2H), 2,0 (m 2H)

Beispiel 50: 4-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]-N,N-dimethyl-3-oxo-butansäureamid

¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm] = 8,7 (d, 2H), 7,3 (m, 2H), 7,2 (d, 2H), 6,9 (m, 2H), 5,9 (s 1H), 3,5 (s 3H), 3,2 (s 3H), 3,0 (s 3H), 2,4 (s 3H)

Beispiel 51: 7-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]-heptan-2,4-dion

IR (ATR) 2924, 1702, 1600, 1509, 1371, 1310, 1268, 1219, 1156, 1093, 1011, 964, 836, 815, 732, 698 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 8.7 (d, 2H, AA' 4-Pyr), 7.5-7.4 (m, 2H, 4-F-Phe), 7.3 (d, 2H, BB' 4-Pyr), 7.0-6.9 (m, 2H, 4-F-Phe), 5.2 (s, 2H, CO-CH₂-CO), 3.6 (s, 3H, N-CH₃), 2.6 (s, 2H, S-CH₂), 2.3-2.1 (m, 4H, -CH₂-CH₂-CO), 1.4 (s, 3H, CO-CH₃)

Beispiel 52: 2-{3-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl-sulfanyl]-methyl}-isoindol-1,3-dion

IR (ATR) 3008, 2952, 1772, 1714, 1600, 1511, 1412, 1382, 1306, 1264, 1215, 1156, 1079, 992, 967, 920, 834, 721, 673 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 8,7 (d, 2H, AA' 4-Pyr), 8,1 (d, 2H, AA' Ar), 7,7 (d, 2H, BB' Ar), 7,3 (m, 2H, 4-F-Phe), 7,2 (d, 2H, BB' 4-Pyr), 6,9 (m, 2H, 4-F-Phe), 5,2 (s 2H, S-CH₂)

Beispiel 53: 4-[2-Chlormethyl-sulfanyl-5-(4-fluorophenyl)-3-methyl-3*H*-imidazol-4-yl]-pyridin

5

IR (ATR) 3008, 2937, 1604, 1482, 1370, 1296, 1225, 1160, 1130, 1099, 866, 831, 814, 708, 657 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 8.7 (d, 2H, AA' 4-Pyr), 8.1 (d, 2H, AA' Ar), 7.7 (d, 2H, BB' Ar), 7.4-7.3 (m, 2H, 4-F-Phe), 7.2 (d, 2H, BB' 4-Pyr), 7.0-6.9 (m, 2H, 4-F-Phe), 5.2 (s, 2H, S-CH₂), 3.6 (s, 3H, N-CH₃)

Beispiel 54:-Ethyl-3-{2-[4-(4-Fluoro-phenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl-sulfanyl]-acetyl}-harnstoff

IR (ATR) 3298, 3150, 2987, 1687, 1602, 1537, 1508, 1295, 1150, 1090, 964, 836, 735, 695 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 11.3 (s, 1H, CO-NH-CO), 8.7 (d, 2H, AA' 4-Pyr), 8.1 (s, 1H, NH-C), 7.5-7.4 (m, 2H, 4-F-Phe), 7.2 (d, 2H, BB' 4-Pyr), 7.0-6.9 (m, 2H, 4-F-Phe), 3.8 (s, 2H, S-CH₂), 3.4 (s, 3H, N-CH₃), 3.3 (m, 2H, N-CH₂-), 1.2 (t, 3H, -CH₃ 7 Hz)

Beispiel 55: 4-[4-(4-Fluoro-phenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-yl-sulfanylmethyl]-oxazolidin-2-on

IR (ATR)	3241, 3146, 1732, 1602, 1509, 1456, 1406, 1375, 1239, 1215, 1129, 1078, 1013, 964, 843, 829, 707, 658 cm ⁻¹
¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ (ppm) 8.7 (d, 2H, AA' 4-Pyr), 7.4-7.3 (m, 2H, 4-F-Phe), 7.2 (d, 2H, BB' 4-Pyr), 7.0 (m, 2H, 4-F-Phe), 5.5 (s, 1H, NH), 5.0 (m, 1H, CH), 3.8 (s, 2H, S-CH ₂), 3.6 (t, 2H, =N-CH ₂ - 7 Hz), 3.5 (s, 3H, N-CH ₃)

Beispiel 56: 4-[4-(4-Fluoro-phenyl)-3-methyl-2-oxiranylmethylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin

IR (ATR)	3241, 3146, 1732, 1602, 1509, 1456, 1406, 1375, 1239, 1215, 1129, 1078, 1013, 964, 843, 829, 707, 658 cm ⁻¹
¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ (ppm) 8.7 (d, 2H, AA' 4-Pyr), 7.4-7.3 (m, 2H, 4-F-Phe), 7.2 (d, 2H, BB' 4-Pyr), 7.0 (m, 2H, 4-F-Phe), 5.5 (s, 1H, NH), 5.0 (m, 1H, CH), 3.8 (s, 2H, S-CH ₂), 3.6 (t, 2H, =N-CH ₂ - 7 Hz), 3.5 (s, 3H, N-CH ₃)

5 **Beispiel 57: 3-[4-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]propan-1,2-diol**

IR (ATR)	3219, 1603, 1510, 1373, 1325, 1218, 1158, 1039, 1002, 853, 834, 713 cm ⁻¹
¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ (ppm) 8.7 (d, 2H, AA' 4-Pyr), 7.4-7.3 (m, 2H, 4-F-Phe), 7.2 (d, 2H, BB' 4-Pyr), 7.0-6.9 (m, 2H, 4-F-Phe), 4.8 (s, 2H, -OH), 4.1-4.0 (m, 1H, -CH), 3.6 (m, 2H, -CH ₂ OH), 3.5 (s 3H, -CH ₃), 3.4 (d, 2H, -CH ₂ - 7 Hz)

Beispiel 58: 4-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]-N,N-dimethyl-3-oxo-butansäureamid

IR (ATR)	2925, 1751, 1717, 1633, 1603, 1539, 1508, 1408, 1222, 1130, 1005, 991, 966, 872, 844, 830, 814, 735, 698 cm ⁻¹
¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ (ppm) 8.7 (d, 2H, AA' 4-Pyr), 7.4-7.3 (m, 2H, 4-F-Phe), 7.2 (d, 2H, BB' 4-Pyr), 7.0-6.9 (m, 2H, 4-F-Phe), 5.9 (s, 1H, -CH), 3.5 (s, 3H, =N-CH ₃), 3.2 (s, 3H, -N-CH ₃), 3.0 (s, 3H, -N-CH ₃), 2.4 (s, 3H, CO-CH ₃)

Beispiel 59: 2-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]-ethylamin

5

2-{2-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]-ethyl}-isoindol-1,3-dion (2 mmol/0,917g) wird mit 100 mL HCl 10 % versetzt und 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit 2N NaOH langsam neutralisiert, wobei 2-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]-ethylamin als weißes, kristallines Pulver ausfällt. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit wenig eiskaltem Wasser gewaschen und über P₂O₅ getrocknet.

10

IR (ATR)	1599, 1508, 1450, 1407, 1370, 1326, 1212, 1157, 1049, 991, 836, 828, 709, 679 cm ⁻¹
¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆)	δ (ppm) 8.7 (d, 2H, AA' 4-Pyr), 7.4-7.3 (m, 2H, 4-F-Phe), 7.2 (d, 2H, BB' 4-Pyr), 7.0-6.9 (m, 2H, 4-F-Phe), 3.5 (s, 3H, N-CH ₃), 3.3 (t, 2H, S-CH ₂ 8 Hz), 3.0 (t, 2H, N-CH ₂ 8 Hz), 1.7 (s, 2H, -NH ₂)

Beispiel 60: 2-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]-propylamin

15

2-{3-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]-propyl}-isoindol-1,3-dion (2 mmol/0,945 g) wird mit 100 mL HCl 10 % versetzt und 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit 2N NaOH langsam neutralisiert,

wobei 2-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl-sulfanyl]-propylamin als weißes, kristallines Pulver ausfällt. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit wenig eiskaltem Wasser gewaschen und über P₂O₅ getrocknet.

IR (ATR) 2938, 1772, 1705, 1604, 1542, 1510, 1451, 1398, 1371, 1282, 1222, 1132, 1093, 1054, 1015, 965, 877, 829, 720, 670 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 8.7 (d, 2H, AA' 4-Pyr), 7.4-7.3 (m, 2H, 4-F-Phe), 7.2 (d, 2H, BB' 4-Pyr), 7.0-6.9 (m, 2H, 4-F-Phe), 3.5 (s, 3H, N-CH₃), 3.3 (t, 2H, S-CH₂ 8 Hz), 2.9 (t, 2H, N-CH₂ 6 Hz), 2.1 (m, 2H, -CH₂-), 1.6 (s, 2H, -NH₂)

5 Beispiel 61: C-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl-sulfanyl]-methylamin

2-{3-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl-sulfanyl]-methyl}-isoindol-1,3-dion (2 mmol/0,889 g) wird mit 100 mL HCl 10 % versetzt und 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit 2N NaOH langsam neutralisiert, 10 wobei C-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl-sulfanyl]-methylamin als weißes, kristallines Pulver ausfällt. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit wenig eiskaltem Wasser gewaschen und über P₂O₅ getrocknet.

IR (ATR) 3058, 1585, 1499, 1409, 1276, 1228, 1167, 1115, 967, 842, 814, 679 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 8.7 (d, 2H, AA' 4-Pyr), 7.5-7.4 (m, 2H, 4-F-Phe), 7.3 (d, 2H, BB' 4-Pyr), 7.0-6.9 (m, 2H, 4-F-Phe), 3.6 (s, 2H, S-CH₂), 3.5 (s, 3H, N-CH₃), 1.8 (s, 2H, -NH₂)

15 Beispiel 62: 1-{2-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl-sulfanyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-carbonsäure

2-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl-sulfanyl]-essigsäure (1 mmol/0,344 g) werden in 100 mL absolutem THF gelöst und mit Carbonyldiimidazol (1 mmol/0,162 g) versetzt und bis zum Ende der Kohlendioxidentwicklung bei

Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird Histidin (1 mmol) zugegeben und 2 h unter Rückfluss erhitzt. Danach wird der Ansatz auf 400 mL 1N Na₂CO₃ Lösung gegossen und im Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird mit je 3 mal 150 mL Dichlormethan/Ethanol 1:1 extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und im Rotationsverdampfer einrotiert. Der Rückstand wird mit wenig Aceton angelöst und mit Diethylether erneut gefällt. Der entstehende Niederschlag wird abgesaugt und über P₂O₅ getrocknet.

IR (ATR)	3385, 2976, 1635, 1567, 1510, 1403, 1296, 1156, 1135, 1013, 923, 837, 816 cm ⁻¹
¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ (ppm) 8.7 (d, 2H, AA' 4-Pyr), 7.4-7.3 (m, 2H, 4-F-Phe), 7.2 (d, 2H, BB' 4-Pyr), 7.0-6.9 (m, 2H, 4-F-Phe), 4.0 (s, 2H, S-CH ₂), 3.7-3.3 (m, 3H, CH-CH ₂ -), 2.2-1.8 (m, 4H, -CH ₂ -CH ₂ -N), OH nicht sichtbar.

Beispiel 63: 3-{2-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]-acetylamino} propionsäureethylester

2-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]-essigsäure (2 mmol/0,688 g) wird in 100 mL absolutem Tetrahydrofuran (THF) gelöst und mit Carbonyldiimidazol (2 mmol/0,324 g) versetzt und bis zum Ende der Kohlendioxid-entwicklung bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird ss-Alaninethylester (2 mmol) zugegeben und 2 h unter Rückfluss erhitzt. Danach wird der Ansatz auf 400 mL 1N Na₂CO₃ Lösung gegossen und im Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird mit je 3 mal 150 mL Dichlormethan/Ethanol 1:1 extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und im Rotationsverdampfer einrotiert. Der Rückstand wird mit wenig Aceton angelöst und mit Diethylether erneut gefällt. Der entstehende Niederschlag wird abgesaugt und über P₂O₅ getrocknet.

IR (ATR)	3281, 3061, 2983, 1728, 1660, 1601, 1540, 1510, 1408, 1373, 1314, 1219, 1183, 1157, 965, 837, 761, 698 cm ⁻¹
----------	---

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 8.4 (s, 1H, NH), 7.4-7.3 (m, 2H, 4-F-Phe), 7.2 (d, 2H, BB' 4-Pyr), 7.0-6.9 (m, 2H, 4-F-Phe), 4.2-4.1 (m, 2H, O-CH₂), 3.8 (s, 2H, S-CH₂ 8 Hz), 3.6 (q 2H, N-CH₂ 6 Hz), 3.5 (s, 3H, N-CH₃), 2.3 (t, 2H, CO-CH₂ 7 Hz), 1.1 (t, 3H, -CH₃ 7 Hz)

Beispiel 64: 2-{2-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]-acetylamino}-pentandisäuredimethylester

2-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]-essigsäure (2 mmol/0,688 g) wird in 100 mL absolutem THF gelöst und mit Carbonyldiimidazol (2 mmol/0,324 g) versetzt und bis zum Ende der Kohlendioxidentwicklung bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird Glutaminsäuredimethylester (2 mmol) zugegeben und 2 h unter Rückfluss erhitzt. Danach wird der Ansatz auf 400 mL 1N Na₂CO₃ Lösung gegossen und im Rotationsverdampfer eingedunstet. Der Rückstand wird mit je 3 mal 150 mL Dichlormethan/Ethanol 1:1 extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und im Rotationsverdampfer einrotiert. Der Rückstand wird mit wenig Aceton angelöst und mit Diethylether erneut gefällt. Der entstehende Niederschlag wird abgesaugt und über P₂O₅ getrocknet.

IR (ATR) 3278, 3061, 2953, 1734, 1664, 1603, 1552, 1509, 1435, 1409, 1350, 1265, 1213, 1157, 1072, 985, 845, 679 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 8.9 (s, 1H, NH), 8.7 (d, 2H, AA' 4-Pyr), 7.4-7.3 (m, 2H, 4-F-Phe), 7.2 (d, 2H, BB' 4-Pyr), 7.0-6.9 (m, 2H, 4-F-Phe), 4.6 (q 1H, -CH 6 Hz), 3.8 (s, 2H, S-CH₂), 3.6 (s, 3H, O-CH₃), 3.5 (s, 3H, O-CH₃), 3.4 (s, 3H, N-CH₃), 2.4-2.1 (m, 4H, -CH₂-CH₂-)

Beispiel 65: 2-{2-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]-acetylamino}-pentandisäure-5-methylester

2-{2-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]-acetylamino}-pentandisäuredimethylester (0,8 mmol/0,400 g) wird mit 100 mL HCl 10 % versetzt und 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit 2N NaOH

langsam neutralisiert, wobei 2-{2-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl-sulfanyl]-acetylamino}-pentandisäure-5-methylester als gelbliches, kristallines Pulver ausfällt. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit wenig eiskaltem Wasser gewaschen und über P₂O₅ getrocknet.

5

IR (ATR)	2924, 2370, 2356, 2342, 1727, 1660, 1604, 1512, 1409, 1371, 1218, 1012, 837, 816, 667 cm ⁻¹
¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆)	δ (ppm) 8.7 (d, 2H, AA' 4-Pyr), 8.3 (s, 1H, NH), 7.4-7.3 (m, 2H, 4-F-Phe), 7.2 (d, 2H, BB' 4-Pyr), 7.0-6.9 (m, 2H, 4-F-Phe), 4.5 (q, 1H, CH 6 Hz), 3.9 (s, 2H, S-CH ₂), 3.6 (s, 3H, O-CH ₃), 3.5 (s, 3H, N-CH ₃), 2.3-1.9 (m, 4H, -CH ₂ -CH ₂ -), OH, nicht sichtbar

Beispiel 66: 3-{2-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl-sulfanyl]-acetamino}-propionsäure

3-{2-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl-sulfanyl]-acetylamino}-propionsäureethylester) (2 mmol/0,855 g) wird mit 100 mL HCl 10 % versetzt und 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit 2N NaOH langsam neutralisiert, wobei 3-{2-[4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-5-pyridin-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl-sulfanyl]-acetamino}-propionsäure als gelblich-weißes Pulver ausfällt. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit wenig eiskaltem Wasser gewaschen und über P₂O₅ getrocknet.

15

IR (ATR)	3061, 2952, 1928, 1711, 1602, 1511, 1408, 1371, 1219, 1157, 1052, 1010, 965, 836, 815, 761, 699 cm ⁻¹
¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ (ppm) 9.2 (s, 1H, OH), 8.6 (d, 2H, AA' 4-Pyr), 8.3 (s, 1H, NH), 7.4-7.3 (m, 2H, 4-F-Phe), 7.2 (d, 2H, BB' 4-Pyr), 7.0-6.9 (m, 2H, 4-F-Phe), 3.8 (s, 2H, S-CH ₂), 3.7-3.6 (m, 2H, N-CH ₂ -), 3.5 (s, 3H, N-CH ₃), 2.5 (t, 2H, CH ₂ -CO 7 Hz)

Beispiel 67: N-{4-[2-(2,3-dihydroxi-propansulfanyl)-5-(4-fluorphenyl)-3-methyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamid

N-{4-[5-(4-Fluorophenyl)-3-methyl-2-thioxo-2H-imidazol-4-yl]pyridin-2-yl}-acetamid (hergestellt gemäß J. Org. Chem. 1967,32,1562-1565 und Helv. Chim. Acta 1998,81, 1585-1595) (2,9 mmol/1,0 g) wird im Trockenen mit K₂CO₃ (3,1 mmol/0,34 g) versetzt und anschließend in 100 mL absolutem Aceton suspendiert. Dann wird 1-Brompropan-2,3-diol (2,9 mmol/0,452 g) zugegeben und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird 3 h refluxiert, der Niederschlag abfiltriert und das Filtrat im Vakuum einrotiert. Der ölige Rückstand wird über eine Säule getrennt (Fließmittel: CH₂Cl₂/EtOH, 9,5:0,5).

IR (ATR)	3209, 1698, 1612, 1552, 1506, 1455, 1416, 1262, 1219, 1137, 1089, 1075, 1029, 890, 837, 711, 669 cm ⁻¹
¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ (ppm) 8.7 (s, 1H, NH), 8.3 (d, 1H, 4-F-Phe), 8.2 (d, 1H, 4-Pyr), 7.3-7.2 (m, 2H, 4-F-Phe), 7.0-6.9 (m, 2H, 4-F-Phe), 6.8 (d, 1H, 4-Pyr). 3.9 (t 2H, S-CH ₂ 8 Hz), 3.6 (t, 2H, CH ₂ -OH 7 Hz), 3.6 (s, 3H, N-CH ₃), 3.3 (m, 1H, CH-OH), 2.1 (s, 3H, CO-CH ₃) OH nicht sichtbar.

Beispiel 68: 3-[5-(2-aminopyridin-4-yl)-4-(4-fluorphenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]propan-1,2-diol

N-{4-[2-(2,3-Dihydroxi-propansulfanyl)-5-(4-fluorphenyl)-3-methyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamid (erhalten gemäß Beispiel 67) (6 mmol/0,25 g) wird mit 50 mL HCl 10 % versetzt und 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit 2N NaOH langsam neutralisiert, wobei 3-[5-(2-Aminopyridin-4-yl)-4-(4-fluorphenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]propan-1,2-diol als gelbliches Pulver ausfällt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit wenig eiskaltem Wasser gewaschen und über P₂O₅ getrocknet.

IR (ATR)	3172, 2373, 2317, 1643, 1428, 1347, 1069, 880, 863, 846, 667, 685 cm ⁻¹
----------	--

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 8.1 (d, 1H, 4-Pyr), 7.4-7.3 (m, 2H, 4-F-Phe), 6.9 (t, 2H, 4-F-Phe), 6.5 (d 1H, 4-Pyr), 6.3 (s 1H, 4-Pyr), 4.6 s 2H, NH₂), 4.0 (t, 2H, CH₂-OH 6 Hz), 3.7-3.6 (m, 1H, CH-OH), 3.4 (s, 3H, N-CH₃), 3.3 (d, 2H, S-CH₂ 7 Hz), 2.0 (s, 2H, OH)

Beispiel 69: 2-[5-(2-Acetylamino-pyridin-4-yl)-4-(4-fluoro-phenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]-N,N-bis-(2-hydroxy-ethyl)-acetamid

N-{4-[5-(4-Fluorophenyl)-3-methyl-2-thioxo-2H-imidazol-4-yl]pyridin-2-yl}-acetamid (2,23 mmol/0,8 g) wird im Trockenen mit K₂CO₃ (3,1 mmol/0,34 g) versetzt und anschließend in 100 mL absolutem Aceton suspendiert. Dann wird 2-Chloro-N,N-bis-(2-hydroxyethyl)-acetamid (2,3 mmol/0,455 g) zugegeben und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird 3 h refluxiert, der Niederschlag abfiltriert und das Filtrat im Vakuum einrotiert. Der ölige Rückstand wird über eine Säule getrennt (FM:CH₂Cl₂/EtOH, 9,5:0,5).

IR (ATR) 2926, 1677, 1607, 1542, 1504, 1410, 1264, 1218, 1157, 1096, 1017, 888, 839, 816, 743, 698 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 8.3 (d, 2H, 4-Pyr), 8.2 (s, 1H, 4-Pyr), 7.4-7.3 (m, 2H, 4-F-Phe), 7.0-6.9 (m, 2H, 4-F-Phe), 4.2 (s, 2H, S-CH₃), 3.9-3.8 (m, 6H, -CH₂-), 3.6 (s, 3H, N-CH₃), 2.2 (s, 3H, CO-CH₃), 1.7 (s, 2H, -OH)

Beispiel 70: 3-[5-(2-Acetylamino-pyridin-4-yl)-4-(4-fluoro-phenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]-propionsäureethylester

N-{4-[5-(4-Fluorophenyl)-3-methyl-2-thioxo-2H-imidazol-4-yl]pyridin-2-yl}-acetamid (2,23 mmol/0,8 g) wird im Trockenen mit K₂CO₃ (3,1 mmol/0,34 g) versetzt und anschließend in 100 mL absolutem Aceton suspendiert. Dann werden 3-Brompropionsäureethylester (2,3 mmol/0,422 g) zugegeben und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird 3 h refluxiert, der Niederschlag abfiltriert und das Filtrat im Vakuum einrotiert. Der ölige Rückstand wird über eine Säule getrennt (FM:CH₂Cl₂/EtOH, 9,5:0,5).

IR (ATR)	3265, 1731, 1665, 1607, 1543, 1503, 1420, 1241, 1178, 1019, 968, 844, 760, 678 cm ⁻¹
¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ (ppm) 8.6 (s, 1H, NH), 8.2 (d, 2H, 4-Pyr), 7.4-7.3 (m, 2H, 4-F-Phe), 7.0-6.9 (m, 3H, 4-Pyr, 4-F-Phe), 4.1 (d, 2H, O-CH ₂ 6 Hz), 3.5 (s, 3H, N-CH ₃), 3.4 (t, 2H, S-CH ₂ 8 Hz), 2.9 (t, 2H, CH ₂ -CO 6 Hz), 2.2 (s, 3H, CO-CH ₃), 1.2 (t, 3H, -CH ₃ 7 Hz)

Beispiel 71: 2-[5-(2-Amino-pyridin-4-yl)-4-(4-fluoro-phenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]-N,N-bis-(2-hydroxy-ethyl)-acetamid

2-[5-(2-Acetylamino-pyridin-4-yl)-4-(4-fluoro-phenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]-N,N-bis-(2-hydroxy-ethyl)-acetamid (0,6 mmol/0,293 g) wird mit 50 mL HCl 10 % versetzt und 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit 2N NaOH langsam neutralisiert, wobei 2-[5-(2-Amino-pyridin-4-yl)-4-(4-fluoro-phenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]-N,N-bis-(2-hydroxy-ethyl)-acetamid als weißliches Pulver ausfällt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit wenig eiskaltem Wasser gewaschen und über P₂O₅ getrocknet.

10

IR (ATR)	3337, 1619, 1542, 1509, 1442, 1219, 1022, 867, 840 cm ⁻¹
¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ (ppm) 8.2 (d 2H, 4-Pyr), 7.4-7.3 (m, 2H, 4-F-Phe), 7.0-6.9 (m, 3H, 4-Pyr, 4-F-Phe), 4,5 (s, 2H, -NH ₂), 4.2-3.8 (m, 4H, CH ₂ -OH), 3.5 (s, 3H, N-CH ₃), 2.6-1.9 (m, 4H, N-CH ₂ -), 1.6 (s, 2H, -OH)

Beispiel 72: 3-[5-(2-Amino-pyridin-4-yl)-4-(4-fluoro-phenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]-propionsäure

3-[5-(2-Acetylamino-pyridin-4-yl)-4-(4-fluoro-phenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]-propionsäureethylester (0,67 mmol/0,297 g) werden mit 50 mL HCl 10 % versetzt und 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit 2N NaOH langsam neutralisiert, wobei 3-[5-(2-Amino-pyridin-4-yl)-4-(4-fluoro-phenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]-propionsäure als weißliches Pulver ausfällt. Der

15

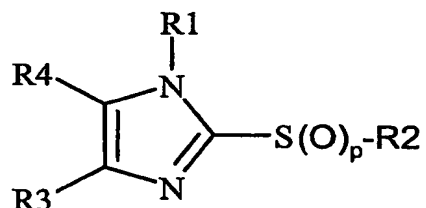
Niederschlag wird abgesaugt, mit wenig eiskaltem Wasser gewaschen und über P_2O_5 getrocknet.

IR (ATR)	3207, 1626, 1567, 1539, 1508, 1397, 1301, 1212, 1159, 1133, 997, 977, 893, 843, 807 cm^{-1}
1H -NMR ($CDCl_3$)	δ (ppm) 8.0 (d, 1H, 4-Pyr), 7.4-7.3 (m, 2H, 4-F-Phe), 7.0-6.9 (m, 2H, 4-F-Phe), 6.6-6,5 (m, 2H, 4-Pyr), 4.2 (s, 2H, NH_2), 3.6 (s, 3H, N- CH_3), 3.3 (t, 2H, S- CH_2 8 Hz), 2.6 (m, 2H, CH_2 -CO)

PATENTANSPRÜCHE

1. 2-Thio-substituierte Imidazolderivate der Formel I

5



worin

10

 R^1 für H oder C_1 - C_6 -Alkyl steht; R^2 ausgewählt ist unter:

15

a) C_1 - C_6 -Alkyl, das mit 1, 2 oder 3 Hydroxylgruppen, Halogenatomen, NR^5R^6 oder C_1 - C_4 -Alkoxygruppen substituiert ist, wobei R^5 für H, C_1 - C_6 -Alkyl, Phenyl- C_1 - C_4 -alkyl oder Phenyl steht und R^6 für H oder C_1 - C_6 -Alkyl steht,

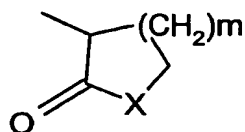
20

b) C_1 - C_6 -Alkyl, das mit 1, 2 oder 3 Resten der Formel $-COOR^5$ substituiert ist, wobei R^5 für H, C_1 - C_6 -Alkyl, Phenyl- C_1 - C_4 -alkyl oder Phenyl steht,

25

c) C_1 - C_6 -Alkyl, das mit mindestens einem Rest der Formel $-COOR^5$ und mindestens einer Hydroxylgruppe substituiert ist, wobei R^5 für H, C_1 - C_6 -Alkyl, Phenyl- C_1 - C_4 -alkyl oder Phenyl steht,

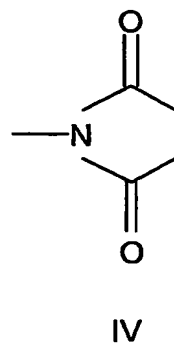
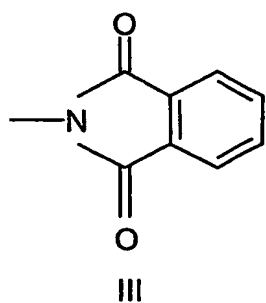
d) einem Rest der Formel II



30

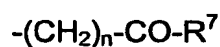
worin X für O oder NR^6 steht, m für 1 oder 2 steht und R^6 für H oder C_1 - C_6 -Alkyl steht,

e) C_1 - C_6 -alkyl, das mit einem Rest der Formeln III oder IV



substituiert ist,

- 5 f) einem Rest der Formel



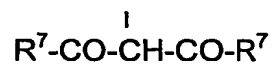
10 worin R^7 für C_1 - C_3 -Alkyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl steht und n für 1, 2 oder 3 steht,

- g) einem Rest der Formel



15 worin R^7 für C_1 - C_3 -Alkyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl steht und n für 1, 2 oder 3 steht,

- 20 h) einem Rest der Formel



25 worin die Reste R^7 , die gleich oder verschieden sind, für C_1 - C_3 -Alkyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl stehen,

- i) einem Rest der Formeln

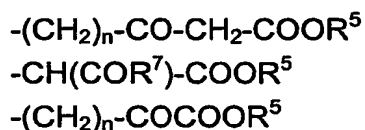


30 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{R}^7$



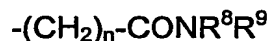
worin R^7 für C_1 - C_3 -Alkyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl steht und n für 1, 2 oder 3 steht,

j) einem Rest der Formeln



worin R^5 für H, C_1 - C_6 -Alkyl, Phenyl- C_1 - C_4 -alkyl oder Phenyl steht, R^7 für C_1 - C_3 -Alkyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl steht und n für 1, 2 oder 3 steht,

k) einem Rest der Formel



worin R^8 und R^9 , die gleich oder verschieden sein können, für H, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkyl, das mit einer, zwei oder drei Hydroxylgruppen substituiert ist, C_1 - C_6 -Alkyl, das mit einer COOH-Gruppe substituiert ist, Phenyl oder Benzyl stehen oder R^8 und R^9 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für einen gesättigten Heterozyklus stehen, der 5 oder 6 Ringatome und ein oder zwei Heteroatome aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter N, O und S und n für 1, 2 oder 3 steht, und der mit einer oder zwei Gruppen substituiert sein kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter C_1 - C_6 -Alkyl und Hydroxy,

l) einem Rest der Formel



worin R^8 und R^9 , die gleich oder verschieden sein können, für H, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkyl, das mit einer oder zwei Hydroxylgruppen substituiert ist, C_1 - C_6 -Alkyl, das mit einer COOH-Gruppe substituiert ist, Phenyl oder Benzyl stehen oder R^8 und R^9 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für einen gesättigten Heterozyklus stehen, der 5 oder 6 Ringatome und ein oder zwei Heteroatome aufweist, die unabhängig

voneinander ausgewählt sind unter N, O und S und n für 1, 2 oder 3 steht und R^{10} für H oder C_1-C_6 -Alkyl steht,

- 5 m) C_2-C_6 -Alkenyl, das mit einer oder zwei Gruppen der Formel $-COOR^5$ substituiert ist, wobei R^5 für H, C_1-C_6 -Alkyl, Phenyl oder Benzyl steht,
- n) C_1-C_6 -Alkyl, das mit einem nicht-aromatischen 3- bis 6-gliedrigen heterocyclischen Rest, der ein oder zwei Heteroatome aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter N und O, substituiert ist,
- 10 p für 0, 1 oder 2 steht;

einer der Reste R^3 und R^4 für 4-Pridyl steht, das 1 oder 2 Substituenten aufweisen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter Amino, C_1-C_4 -Alkylamino, Di- C_1-C_4 -alkylamino, Phenyl- C_1-C_4 -alkylamino und $-NR^{12}COR^{11}$, worin R^{11} für C_1-C_4 -Alkyl, Phenyl, das einen oder zwei Substituenten aufweisen kann, die unabhängig voneinander unter C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy und Halogen ausgewählt sind, steht und R^{12} für H, C_1-C_4 -Alkyl oder Benzyl steht, und

15

20 der zweite der Reste R^3 und R^4 für Aryl steht, das gegebenenfalls durch ein Halogenatom substituiert ist,

und die optischen Isomere und physiologisch verträglichen Salze davon.

25

2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei R^2 für eine C_1-C_6 -Alkylgruppe steht, die mit 1 oder 2 Hydroxylgruppen, 1 oder 2 $-COOR^5$ -Gruppen oder einer Hydroxylgruppe und einer $-COOR^5$ -Gruppe substituiert ist, wobei R^5 für H oder C_1-C_6 -Alkyl steht.
- 30
3. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei R^2 für einen der im Anspruch 1 unter g), h) oder j) aufgeführten Reste steht.
- 35
4. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei R^2 für einen Rest der Formel $-(CH_2)_nCONR^8R^9$ steht, wobei n, R^8 und R^9 die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen.

5. Verbindungen nach Anspruch 4, wobei R^8 für H und R^9 für C_1 - C_6 -Alkyl steht, das mit 1, 2 oder 3 Hydroxylgruppen substituiert ist.
6. Verbindungen nach Anspruch 4, wobei R^8 und R^9 für C_1 - C_6 -Alkyl stehen, das mit 1, 2 oder 3 Hydroxylgruppen substituiert ist.
7. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei einer der Reste R^3 und R^4 für Halogen-substituiertes Phenyl steht.
8. Verbindungen nach Anspruch 7, wobei einer der Reste R^3 und R^4 für 4-Fluorphenyl steht.
9. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche wobei R^4 für 4-Pyridyl steht, das substituiert ist durch Amino, C_1 - C_4 -Alkylamino, Phenyl- C_1 - C_4 -alkylamino oder $-NR^{12}COR^{11}$, wobei R^{11} und R^{12} die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen.
10. Verbindungen nach Anspruch 9, wobei R^4 für 4-Pyridyl steht, das substituiert ist durch Phenyl- C_1 - C_4 -alkylamino.
11. Verbindungen nach Anspruch 9, wobei R^4 für 4-Pyridyl steht, das substituiert ist durch $-NR^{12}COR^{11}$, wobei R^{11} für C_1 - C_6 -Alkyl und R^{12} für H oder C_1 - C_6 -Alkyl stehen.
12. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei sich der Substituent der 4-Pyridylgruppe in 2-Position befindet.
13. Pharmazeutische Mittel, enthaltend wenigstens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, gegebenenfalls zusammen mit ein oder mehreren pharmazeutisch akzeptablen Träger- und/oder Zusatzstoffen.
14. Verwendung wenigstens einer der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels zur Behandlung von Erkrankungen, die mit einer Störung des Immunsystems im Zusammenhang stehen.
15. Verfahren zur Behandlung von Erkrankungen, die mit einer Störung des Immunsystems im Zusammenhang stehen, wobei man einer Person die einer derartigen Behandlung bedarf, eine immunmodulierend wirkende und

oder die Cytokinfreisetzung hemmende Menge einer Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 12 verabreicht.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/EP 03/05172

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D401/04 C07D405/14 C07D401/14 A61K31/4164 A61P37/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	DE 101 07 683 A (MERCKLE GMBH CHEM PHARM FABRIK) 29 August 2002 (2002-08-29) abstract claims page 13; example 47 ---	1, 13-15
X	WO 99 03837 A (ORTO MCNEIL PHARMACEUTICAL INC) 28 January 1999 (1999-01-28) cited in the application abstract claims page 23; example 2 page 24; example 3 page 35; examples 20, 25, 27 --- -/--	1, 13-15



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 August 2003

Date of mailing of the international search report

29/08/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stix-Malaun, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/EP 03/05172

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 88 01167 A (SMITHKLINE BECKMAN CORP) 25 February 1988 (1988-02-25) abstract page 11; example 2; table 1 claims -----	1, 13-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP03/05172

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although Claim 15 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound or composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/EP 03/05172

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
DE 10107683	A	29-08-2002	DE	10107683 A1	29-08-2002
			WO	02066458 A2	29-08-2002
WO 9903837	A	28-01-1999	AU	8757098 A	10-02-1999
			EP	0994858 A1	26-04-2000
			JP	2002515915 T	28-05-2002
			WO	9903837 A1	28-01-1999
			US	6040320 A	21-03-2000
WO 8801167	A	25-02-1988	US	4780470 A	25-10-1988
			AU	7873887 A	08-03-1988
			DK	199688 A	12-04-1988
			GR	871278 A1	23-12-1987
			WO	8801167 A1	25-02-1988

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

PCT/EP 03/05172

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07D401/04 C07D405/14 C07D401/14 A61K31/4164 A61P37/02		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07D		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	DE 101 07 683 A (MERCKLE GMBH CHEM PHARM FABRIK) 29. August 2002 (2002-08-29) Zusammenfassung Ansprüche Seite 13; Beispiel 47 ----	1,13-15
X	WO 99 03837 A (ORTO MCNEIL PHARMACEUTICAL INC) 28. Januar 1999 (1999-01-28) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung Ansprüche Seite 23; Beispiel 2 Seite 24; Beispiel 3 Seite 35; Beispiele 20,25,27 ----- -/--	1,13-15
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 21. August 2003		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 29/08/2003
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Stix-Malaun, E

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

PCT/EP 03/05172

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 88 01167 A (SMITHKLINE BECKMAN CORP) 25. Februar 1988 (1988-02-25) Zusammenfassung Seite 11; Beispiel 2; Tabelle 1 Ansprüche -----	1,13-15

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl Anspruch 15 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers bezieht, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese Internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der Internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich Ines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

PCT/EP 03/05172

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 10107683 A	29-08-2002	DE 10107683 A1	29-08-2002
		WO 02066458 A2	29-08-2002
WO 9903837 A	28-01-1999	AU 8757098 A	10-02-1999
		EP 0994858 A1	26-04-2000
		JP 2002515915 T	28-05-2002
		WO 9903837 A1	28-01-1999
		US 6040320 A	21-03-2000
WO 8801167 A	25-02-1988	US 4780470 A	25-10-1988
		AU 7873887 A	08-03-1988
		DK 199688 A	12-04-1988
		GR 871278 A1	23-12-1987
		WO 8801167 A1	25-02-1988

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.